

(19)日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号  
特開2000-44533  
(P2000-44533A)

(43)公開日 平成12年2月15日(2000.2.15)

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード*(参考)
C 0 7 C 323/44		C 0 7 C 323/44	
A 6 1 K 31/00	6 2 9	A 6 1 K 31/00	6 2 9
	6 3 7		6 3 7
	6 4 3		6 4 3 D
31/17		31/17	
審査請求 未請求 請求項の数13 O L (全 93 頁) 最終頁に続く			

(21)出願番号 特願平11-78346

(22)出願日 平成11年3月23日(1999.3.23)

(31)優先権主張番号 特願平10-79154

(32)優先日 平成10年3月26日(1998.3.26)

(33)優先権主張国 日本 (J P)

(71)出願人 000177634

参天製薬株式会社

大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号

(72)発明者 三田 四郎

大阪市東淀川区下新庄3-9-19 参天製薬株式会社研究所内

(72)発明者 堀内 正人

大阪市東淀川区下新庄3-9-19 参天製薬株式会社研究所内

(74)代理人 100060874

弁理士 岸本 瑛之助 (外3名)

最終頁に続く

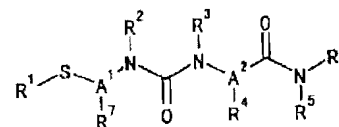
(54)【発明の名称】 新規ウレア誘導体

## (57)【要約】

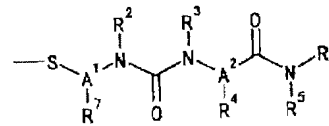
【課題】 ウレア構造を基本構造とし、側鎖に硫黄原子とアミド結合を有する化合物を創製し、その薬理作用、特にTNF- $\alpha$ 産生阻害作用を見出だす。

【解決手段】 式[I]の化合物である。式中、 $R^1$ はH、アルキル、芳香族、 $R^A-CO-$ 、 $R^C-S-$ または式[I]。  $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  はH、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香族。  $R^5$  と  $R^6$  はH、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香族。  $R^5$  と  $R^6$  非芳香族複素環を形成してもよい。  $R^7$  はH、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、メルカプト、フェニル、 $R^B-O-$ 、 $R^C-S-$ 、 $R^D-COS-$ 、 $R^E-O-CO-$ 、 $R^F-N(R^G)-$ 、 $-CONHOH$ 。  $A^1$  と  $A^2$  はアルキレン。

【化1】



[ I ]

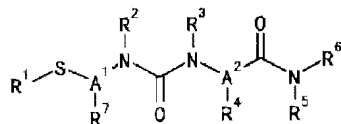


[ II ]

## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記一般式 [I] で表される化合物およびその塩類。

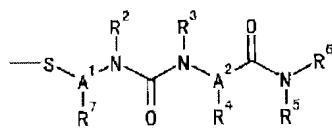
## 【化 1】



[I]

[式中、 $R^1$  は水素原子、低級アルキル基、芳香族基、 $R^A - CO -$ 、 $R^C - S -$ または下記式 [II] を示す。

## 【化 2】



[II]

$R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は同一かまたは異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基または芳香族基を示す。 $R^4$  が低級アルキル基である場合、該低級アルキル基はそれが結合している炭素原子に同アルキル基の末端炭素原子が連結してシクロアルキル環を形成してもよい。 $R^5$  および  $R^6$  は同一かまたは異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基または芳香族基を示し、 $R^5$  と  $R^6$  が共に低級アルキル基である場合、これらが互いに連結して、窒素原子および／または酸素原子を環内に有する非芳香族複素環を形成してもよく、該複素環は低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、芳香族基または  $R^A - CO -$  で置換されていてもよい。 $R^7$  は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシ基、メルカプト基、フェニル基、 $R^B - O -$ 、 $R^C - S -$ 、 $R^D - COS -$ 、 $R^E - OCO -$ 、 $R^F - N(R^G) -$  または  $-CONHOH$  を示す。 $R^7$  はまた  $A^1$  に隣接する硫黄原子と連結して硫黄原子を環内に含む非芳香族複素環を形成してもよく、該環はさらに環内にカルボニル基を有していてもよい。 $A^1$  は低級アルキレン基を示す。 $A^2$  は低級アルキレン基を示す。上記で規定した各低級アルキル基は、ヒドロキシ基、窒素原子および／または酸素原子を環内に有する非芳香族複素環基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アダマンチル基、芳香族基、フタルイミド基、低級アルキルスルホニル基若しくは芳香族スルホニル基で置換されていてもよい。グアニジノ基、 $R^A - CO -$ 、 $R^B - O -$ 、 $R^C - S -$ 、 $R^D - COS -$ 、 $R^E - OCO -$ 、 $R^F - N(R^G) -$ 、 $R^H - N(R^J) CO -$ 、 $R^K - CONH -$  または  $-CONHOH$  で置換されてい

もよい。上記で規定した各低級アルケニル基は、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基または芳香族基で置換されていてもよい。上記で規定した各シクロアルキル基は、低級アルキル基、ヒドロキシ基、オキソ基または  $R^E - OCO -$  で置換されていてもよい。上記で規定した各芳香族基は、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、芳香族基、低級アルキルスルホニル基、芳香族スルホニル基、 $R^E - OCO -$ 、 $R^F - N$

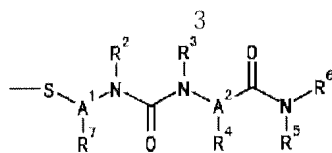
( $R^G$ ) または  $R^K - CONH -$  で置換されていてもよい。上記で規定した窒素原子および／または酸素原子を環内に有する非芳香族複素環基は、低級アルキル基、シクロアルキル基、芳香族基または  $R^A - CO -$  で置換されていてもよく、さらに該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、芳香族基、 $R^A - CO -$ 、 $R^B - O -$ 、 $R^E - OCO -$  または  $R^F - N(R^G) -$  で置換されていてもよい。 $R^A$  は低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、芳香族基、低級アルコキシ基、芳香族低級アルコキシ基または  $R^F - N(R^G) -$  を示す。 $R^B$  は低級アルキル基または芳香族基を示す。 $R^C$  は水素原子、低級アルキル基または芳香族基を示す。 $R^D$  は低級アルキル基または芳香族基を示す。 $R^E$  は水素原子、低級アルキル基または芳香族基を示す。 $R^F$  および  $R^G$  は同一かまたは異なって水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基または芳香族基を示す。 $R^H$  および  $R^J$  は同一かまたは異なって水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基または芳香族基を示す。 $R^K$  は低級アルキル基、低級アルコキシ基または芳香族基を示す。]

【請求項 2】 芳香族基がフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、チエニル基またはイミダゾリル基から選択され、窒素原子および／または酸素原子を環内に有する非芳香族複素環がモルホリン環、ピペリジン環、ピペラジン環、ピロリン環またはホモピペラジン環から選択され、硫黄原子を環内に有する非芳香族複素環がチオラクトン環またはジチオラン環から選択される請求項 1 記載の化合物およびその塩類。

【請求項 3】 一般式 [I] で規定した各基が以下の基から選択され、またはそれらの組み合わせからなる請求項 1 記載の化合物およびその塩類。

1)  $R^1$  が水素原子、低級アルキル基、フェニル基、 $R^A - CO -$ 、 $R^C - S -$  または下記式 [II] から選択され、

## 【化 3】



[ II ]

前記  $R^A$  が低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェニル基、ピリジル基、フェニル低級アルコキシ基または  $R^F - N(R^G) -$  から選択され、 $R^C$  が低級アルキル基またはフェニル基から選択され、 $R^F$  および  $R^G$  が同一かまたは異なって水素原子、低級アルキル基またはフェニル基から選択され、前記の各低級アルキル基がフェニル基または低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよく、さらに前記各フェニル基が低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子またはニトロ基から選択される基で置換されていてもよい基を示す；

2)  $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  が同一かまたは異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、フェニル基またはナフチル基から選択され、該低級アルキル基がヒドロキシ基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アダマンチル基、フェニル基、ナフチル基、ピリジル基、チエニル基、イミダゾリル基、低級アルキルスルホニル基若しくはフェニルスルホニル基で置換されていてもよいグアニジノ基、 $R^B - O -$ 、 $R^C - S -$ 、 $R^D - C(=O)S -$ 、 $R^E - OCO -$ 、 $R^F - N(R^G) -$  または  $R^K - CONH -$  から選択される基で置換されていてもよく、該低級アルケニル基が低級アルキル基、フェニル基またはナフチル基で置換されていてもよく、また前記  $R^B$  が低級アルキル基またはフェニル基から選択され、 $R^C$  が水素原子、低級アルキル基またはフェニル基から選択され、 $R^D$  が低級アルキル基またはフェニル基から選択され、 $R^E$  が水素原子、低級アルキル基またはフェニル基から選択され、 $R^F$  および  $R^G$  が同一かまたは異なって水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基またはフェニル基から選択され、 $R^K$  が低級アルキル基、低級アルコキシ基またはフェニル基から選択され、さらに前記各フェニル基が低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、フェニル基または  $R^E - OCO -$  から選択される基で置換されていてもよく、また前記各シクロアルキル基が低級アルキル基、ヒドロキシ基、オキソ基または  $R^E - OCO -$  で置換されていてもよい基を示す；

3)  $R^5$  および  $R^6$  が同一かまたは異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、フェニル基、ナフチル基ま

たはピリジル基から選択され、該低級アルキル基がヒドロキシ基、低級アルコキシ基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、フェニル基、ナフチル基、ピリジル基、チエニル基、イミダゾリル基、フタルイミド基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、 $R^E - OCO -$ 、 $R^F - N(R^G) -$ 、 $R^H - N(R^J)CO -$ 、 $R^K - CONH -$  または  $-CONHOH$  から選択される基で置換されていてもよく、前記ピペリジル基、ピペラジニル基またはモルホリニル基が低級アルキル基、フェニル基またはナフチル基で置換されていてもよく、また前記  $R^E$  が水素原子、低級アルキル基またはフェニル基から選択され、 $R^F$  および  $R^G$  が同一かまたは異なって水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基またはフェニル基から選択され、 $R^H$  および  $R^J$  が同一かまたは異なって水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基またはフェニル基から選択され、 $R^K$  が低級アルキル基、低級アルコキシ基またはフェニル基から選択され、さらに前記各フェニル基が低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、フェニル基または  $R^E - OCO -$  から選択される基で置換されていてもよい基を示し、また前記各シクロアルキル基が低級アルキル基、ヒドロキシ基、オキソ基または  $R^E - OCO -$  から選択される基で置換されていてもよい基を示す；

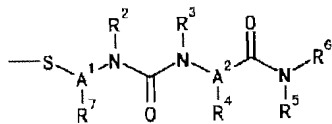
4)  $R^5$  と  $R^6$  が連結して、モルホリン環、ピペリジン環、ピペラジン環、ピロリン環またはホモピペラジン環から選択される非芳香族複素環を形成し、それらの非芳香族複素環が低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、フェニル基、ナフチル基または  $R^A - CO -$  で置換されていてもよく、また該低級アルキル基がヒドロキシ基、フェニル基、ナフチル基、 $R^B - O -$ 、 $R^E - OCO -$ 、 $R^F - N(R^G) -$  または  $-CONHOH$  で置換されていてもよく、 $R^A$  が低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、低級アルコキシ基またはフェニル基を示し、 $R^B$  が低級アルキル基またはフェニル基を示し、 $R^E$  が水素原子、低級アルキル基またはフェニル基を示し、 $R^F$  および  $R^G$  が同一かまたは異なって水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基またはフェニル基を示し、さらに前記各フェニル基が低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、フェニル基または  $R^E - OCO -$  から選択される基で置換されていてもよい基を示し、また前記各シクロアルキル基が低級アルキル基、ヒドロキシ基、オキソ基または  $R^E - OCO -$  から選択される基で置換されていてもよい基を示す；

- 5)  $R^7$  が水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、メルカプト基、フェニル基、 $R^8-O-$ 、 $R^6-S-$ 、 $R^b-COS-$ 、 $R^e-OCO-$ 、 $R^f-N(R^c)-$ または $-CONHOH$ から選択される基を示し、該低級アルキル基がシクロアルキル基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、メルカプト基、フェニル基、 $R^8-O-$ 、 $R^6-S-$ 、 $R^b-COS-$ 、 $R^e-OCO-$ 、 $R^f-N(R^c)-$ または $-CONHOH$ から選択される基で置換されていてもよく、 $R^b$  が低級アルキル基またはフェニル基を示し、 $R^c$  が低級アルキル基またはフェニル基を示し、 $R^d$  が低級アルキル基またはフェニル基を示し、 $R^e$  が低級アルキル基またはフェニル基を示し、 $R^f$  および  $R^g$  が同一かまたは異なって水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基またはフェニル基を示し、さらに前記各フェニル基が低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、フェニル基または  $R^e-OCO-$  から選択される基で置換されていてもよく、また前記各シクロアルキル基が低級アルキル基、ヒドロキシ基、オキシ基または  $R^e-OCO-$  で置換されていてもよい基を示す；
- 6)  $R^7$  が  $A^1$  に隣接する硫黄原子と連結してチオラクトン環またはジチオラン環から選択される非芳香族複素環を形成している基を示す；
- 7)  $A^1$  が低級アルキレン基を示す；
- 8)  $A^2$  が低級アルキレン基を示す。

【請求項4】 一般式〔I〕で規定した各基が以下の基から選択され、またはそれらの組み合わせからなる請求項1記載の化合物およびその塩類。

- 1)  $R^1$  が水素原子、低級アルキル基、フェニル基、 $R^a-CO-$ 、 $R^c-S-$ または下記式〔II〕から選択され、該低級アルキル基がフェニル基または低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよく、

【化4】



〔II〕

前記  $R^a$  が低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェニル基、ピリジル基、フェニル低級アルコキシ基または  $R^f-N(R^c)-$  から選択され、 $R^c$  がフェニル基であり、 $R^e$  が低級アルキル基であり、 $R^g$  が水素原子を示す；

- 2)  $R^2$  が水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基またはフェニル基から選択され、該低級アルキル基が低級アルコキシ基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アダマンチル基、フェニル基、ナフチル基、ピリ

ジル基または  $R^8-O-$  から選択される基で置換されていてもよく、さらに前記フェニル基が低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基またはフェニル基から選択される基で置換されていてもよく、また前記低級アルケニル基がフェニル基で置換されていてもよく、また前記  $R^8$  がフェニル基を示す；

- 3)  $R^3$  が水素原子または低級アルキル基から選択され、該低級アルキル基がフェニル基で置換されていてもよい基を示す；

4)  $R^4$  が水素原子、低級アルキル基またはフェニル基から選択され、該低級アルキル基がヒドロキシ基、シクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、ピリジル基、チエニル基、イミダゾリル基、トルエンスルホニルグアニジノ基、 $R^c-S-$ 、 $R^b-COS-$ 、 $R^f-N(R^g)-$ または  $R^k-CONH-$  から選択される基で置換されていてもよく、さらに前記各フェニル基がヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、低級アルカノイルアミノ基、フェニルスルホニル基またはフェニル基から選択される基で置換されていてもよく、また前記  $R^c$  が水素原子、低級アルキル基またはフェニル基から選択され、 $R^d$  が低級アルキル基またはフェニル基から選択され、 $R^e$  および  $R^g$  が水素原子であり、 $R^k$  が低級アルコキシ基を示す。 $R^4$  が低級アルキル基である場合、該低級アルキル基はそれが結合している炭素原子に同アルキル基の末端炭素原子が連結してシクロアルキル環を形成してもよい；

- 5)  $R^5$  が水素原子または低級アルキル基から選択される基を示す；

6)  $R^6$  が低級アルキル基またはピリジル基から選択され、該低級アルキル基がピリジル基、イミダゾリル基、フタルイミド基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、 $R^e-OCO-$ 、 $R^f-N(R^g)-$ 、 $R^h-N(R^j)-CO-$ または  $R^k-CONH-$  から選択される基で置換されていてもよく、また前記  $R^e$  が水素原子または低級アルキル基から選択され、 $R^f$  および  $R^g$  が同一かまたは異なって水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基またはフェニル基から選択され、 $R^h$  および  $R^j$  が同一かまたは異なって水素原子または低級アルキル基から選択され、 $R^k$  が低級アルコキシ基であり、また前記ピペラジニル基が低級アルキル基で置換されていてもよい基を示す；

- 7)  $R^5$  と  $R^6$  が連結して、モルホリン環、ピペリジン環、ピペラジン環、ピロリン環またはホモピペラジン環から選択される非芳香族複素環を形成し、該ピペラジン環またはホモピペラジン環が低級アルキル基、シクロアルキル基、フェニル基または  $R^a-CO-$  で置換されていてもよく、また該低級アルキル基がヒドロキシ基、フェニル基または  $R^e-OCO-$  で置換されていてもよ

く、 $R^A$  が低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン低級アルキル基を示し、 $R^E$  が水素原子または低級アルキル基である基を示す；

8)  $R^7$  が水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、メルカプト基、フェニル基、 $R^B-O-$ 、 $R^C-S-$ 、 $R^D-COS-$ 、 $R^E-OCO-$ 、 $-CONHOH$ または $R^F-N(R^G)-$ から選択される基を示し、該低級アルキル基がヒドロキシ基、メルカプト基、フェニル基、 $R^B-O-$ 、 $R^C-S-$ 、 $R^D-COS-$ 、 $R^E-OCO-$ 、 $-CONHOH$ または $R^F-N(R^G)-$ から選択される基で置換されていてもよく、 $R^B$  がフェニル基であり、 $R^C$  がフェニル基であり、 $R^D$  が低級アルキル基またはフェニル基であり、 $R^E$  が水素原子または低級アルキル基であり、 $R^F$  および  $R^G$  が低級アルキル基である基を示す；

9)  $R^7$  が  $A^1$  に隣接する硫黄原子と連結してチオラクトン環またはジチオラン環から選択される非芳香族複素環を形成している基を示す；

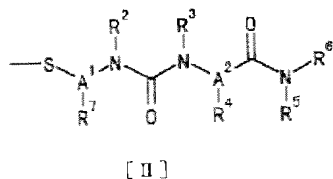
10)  $A^1$  が低級アルキレン基を示す；

11)  $A^2$  が低級アルキレン基を示す；

【請求項5】 一般式 [I] で規定した各基が以下の基から選択され、またはそれらの組み合わせからなる請求項1記載の化合物およびその塩類。

1)  $R^1$  が水素原子、 $R^A-CO-$ または下記式 [II] から選択され、

【化5】



前記  $R^A$  が低級アルキル基、フェニル基またはピリジル基から選択される基を示す；

2)  $R^2$  が低級アルキル基またはフェニル基であり、該低級アルキル基がシクロアルキル基、シクロアルケニル基、アダマンチル基、フェニル基またはフェノキシ基から選択される基で置換されていてもよく、さらに前記フェニル基がハロゲン原子で置換されていてもよい基を示す；

3)  $R^3$  が水素原子を示す；

4)  $R^4$  が水素原子または低級アルキル基であり、該低級アルキル基がフェニル基、ナフチル基、低級アルキルチオ基または  $R^B-COS-$  から選択される基で置換されていてもよく、また前記  $R^B$  が低級アルキル基であり、さらに前記フェニル基がヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基またはフェニル基から選択される基で置換されていてもよい基を示す；

5)  $R^5$  が水素原子を示す；

6)  $R^6$  が低級アルキル基であり、該低級アルキル基が

ピリジル基、ピペリジル基、ピペラジニル基または  $R^F-N(R^G)-$  から選択される基で置換されていてもよく、 $R^F$  および  $R^G$  が同一かまたは異なって水素原子、低級アルキル基またはシクロアルキル基から選択され、また前記ピペラジニル基が低級アルキル基で置換されていてもよい基を示す；

7)  $R^5$  と  $R^6$  が連結して、ピペリジン環、モルホリン環またはピペラジン環から選択される非芳香族複素環を形成し、該ピペラジン環が低級アルキル基で置換されていてもよい基を示す；

8)  $R^7$  が水素原子を示す；

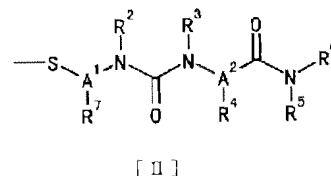
9)  $A^1$  が低級アルキレン基を示す；

10)  $A^2$  が低級アルキレン基を示す；

【請求項6】 一般式 [I] で規定した各基が以下の基から選択され、またはそれらの組み合わせからなる請求項1記載の化合物およびその塩類。

1)  $R^1$  がアセチル基、ベンゾイル基または下記式 [I] から選択される基を示す；

【化6】



2)  $R^2$  が2-シクロヘキシルエチル基、2-シクロペンチルエチル基、2-(1-アダマンチル)エチル基、2-(シクロヘキセン-1-イル)エチル基、フェネチル基または3-(4-フルオロフェニル)プロピル基から選択される基を示す；

3)  $R^3$  が水素原子を示す；

4)  $R^4$  がメチル基、アセチルチオメチル基、ベンジル基、2-ナフチルメチル基、4-フルオロベンジル基、4-クロロベンジル基、4-ビフェニルメチル基、4-ニトロベンジル基、3-ニトロ-4-ビフェニルメチル基、4-メトキシベンジル基または4-イソプロポキシベンジル基から選択される基を示す；

5)  $R^5$  が水素原子を示す；

6)  $R^6$  が2-(ジメチルアミノ)エチル基、2-(ジエチルアミノ)エチル基、2-(ジイソプロピルアミノ)エチル基、N-メチル-2-(シクロヘキシルアミノ)エチル基、2-(2-ピリジル)エチル基、2-(1-ピペリジル)エチル基または2-(4-メチルピペラジニル)エチル基から選択される基を示す；

7)  $R^5$  が  $R^6$  と連結して、1-ピペリジル基、4-モルホリニル基または4-メチル-1-ピペラジニル基から選択される基を示す；

8)  $R^7$  が水素原子を示す；

9)  $A^1$  がエチレン基を示す；

10)  $A^2$  がメチレン基を示す；

【請求項7】  $R^5$  と  $R^6$  が連結して、モルホリン環、ピペリジン環、ピペラジン環、ピロリン環またはホモピペラジン環から選択される非芳香族複素環を形成し、ピペラジン環またはホモピペラジン環が低級アルキル基、シクロアルキル基、フェニル基または  $R^A - CO -$  で置換されていてもよく、また該低級アルキル基がヒドロキシ基、フェニル基または  $R^E - OCO -$  で置換されていてもよく、 $R^A$  が低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン低級アルキル基を示し、 $R^E$  が水素原子または低級アルキル基である基を示す請求項1記載の化合物およびその塩類。

【請求項8】  $R^6$  が低級アルキル基またはピリジル基から選択され、該低級アルキル基がピリジル基、イミダゾリル基、フタルイミド基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、 $R^E - OCO -$ 、 $R^F - N(R^G) -$ 、 $R^H - N(R^J)CO -$  または  $R^K - CONH -$  から選択される基で置換されていてもよく、また前記  $R^E$  が水素原子または低級アルキル基から選択され、 $R^F$  および  $R^G$  が同一かまたは異なって水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基またはフェニル基から選択され、 $R^H$  および  $R^J$  が同一かまたは異なって水素原子または低級アルキル基から選択され、 $R^K$  が低級アルコキシ基であり、また前記ピペラジニル基が低級アルキル基で置換されていてもよい基を示す請求項1記載の化合物およびその塩類。

【請求項9】 請求項1記載の化合物またはその塩類を有効成分とする医薬組成物。

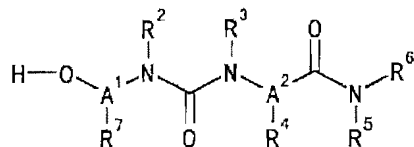
【請求項10】 請求項1記載の化合物またはその塩類を有効成分とするTNF- $\alpha$ 産生阻害剤。

【請求項11】 請求項1記載の化合物またはその塩類を有効成分とする自己免疫性疾患治療剤。

【請求項12】 請求項1記載の化合物またはその塩類を有効成分とする抗リウマチ剤。

【請求項13】 下記一般式 [III] で表される化合物およびその塩類。

【化7】



[III]

【式中、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は同一かまたは異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基または芳香族基を示す。 $R^4$  が低級アルキル基である場合、該低級アルキル基はそれが結合している炭素原子に同アルキル基の末端炭素原子が連結してシクロアルキル環を形成してもよい。 $R^5$  および  $R^6$  は同一かまたは異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキ

ル基、シクロアルケニル基または芳香族基を示し、 $R^5$  と  $R^6$  は連結して、窒素原子および／または酸素原子を環内に有する非芳香族複素環を形成してもよく、該複素環は低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、芳香族基または  $R^A - CO -$  で置換されていてもよい。 $R^7$  は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシ基、メルカプト基、フェニル基、 $R^B - O -$ 、 $R^C - S -$ 、 $R^D - CO -$ 、 $R^E - OCO -$ 、 $R^F - N(R^G) -$  または  $-CONHOH$  を示す。 $A^1$  は低級アルキレン基を示す。 $A^2$  は低級アルキレン基を示す。上記で規定した各低級アルキル基は、ヒドロキシ基、窒素原子および／または酸素原子を環内に有する非芳香族複素環、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アダマンチル基、芳香族基、フタルイミド基、低級アルキルスルホニル基若しくは芳香族スルホニル基で置換されていてもよい。上記で規定した各低級アルケニル基は、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基または芳香族基で置換されていてもよい。上記で規定した各シクロアルキル基は、低級アルキル基、ヒドロキシ基、オキソ基または  $R^E - OCO -$  で置換されていてもよい。上記で規定した各芳香族基は、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、フェニル低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、芳香族基、低級アルキルスルホニル基、芳香族スルホニル基、 $R^E - OCO -$ 、 $R^F - N(R^G) -$  または  $R^K - CONH -$  で置換されていてもよい。上記で規定した窒素原子および／または酸素原子を環内に有する非芳香族複素環基は、低級アルキル基、シクロアルキル基、芳香族基または  $R^A - CO -$  で置換されていてもよく、さらに該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、芳香族基、 $R^A - CO -$ 、 $R^B - O -$ 、 $R^C - S -$ 、 $R^D - CO -$  または  $R^F - N(R^G) -$  で置換されていてもよい。 $R^A$  は低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、芳香族基、低級アルコキシ基、芳香族低級アルコキシ基または  $R^F - N(R^G) -$  を示す。 $R^B$  は低級アルキル基または芳香族基を示す。 $R^C$  は低級アルキル基または芳香族基を示す。 $R^D$  は低級アルキル基または芳香族基を示す。 $R^E$  は水素原子、低級アルキル基または芳香族基を示す。 $R^F$  および  $R^G$  は同一かまたは異なって水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基または芳香族基を示す。 $R^H$  および  $R^J$  は同一かまたは異なって水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基または芳香族基を示す。 $R^K$  は低級アルキル基、低級アルコキシ基または芳香族基を示す。]

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明はTNF- $\alpha$ 産生阻害作用を有し、種々の疾患の治療剤として、特に慢性関節リウマチ等の自己免疫性疾患の治療剤として有用な新規ウレア誘導体、およびその合成中間体として有用な新規化合物に関するものである。

## 【0002】

【従来の技術】TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ : 腫瘍壊死因子) は、腫瘍部位に出血性壊死を誘導する因子として発見されたが、現在では、炎症を通した生体防御・免疫機構に広く関わるサイトカインとして認識されている。しかしながら、TNF- $\alpha$ の持続的かつ過剰な産生は組織障害を引き起こしたりして、さまざまな病気の原因や増悪をもたらす要因となっている。従って、TNF- $\alpha$ が過剰に産生されている病的状態においては、TNF- $\alpha$ の過剰産生を抑制することが重要であると報告されている(山崎、臨床免疫, 27, 1270, 1995)。そのTNF- $\alpha$ が関係する病態例として、上記文献には関節リウマチ、全身性エリテマトーデス(SLE)、悪液質、急性感染症、アレルギー、発熱、貧血、糖尿病等多くの病態が挙げられている。

【0003】また、TNF- $\alpha$ が自己免疫性疾患である慢性関節リウマチおよびクローン病の発症に重要な役割を果たしていることが報告されている(Andreas Eigler et al., Immunology Today, 18, 487, 1997)。

【0004】TNF- $\alpha$ は、上記文献その他に報告されているように、慢性関節リウマチ、クローン病、全身性エリテマトーデス等の自己免疫性疾患を初め種々の疾患に関与することが知られており、その産生を阻害または作用を抑制する化合物は、種々の疾患の治療に有用であると期待され、数多くの研究がなされてきた。それらの薬物研究の概要は上記文献(山崎、臨床免疫, 27, 1270, 1995; Andreas Eigler et al., Immunology Today, 18, 487, 1997)に紹介されている。また、最近、TNF- $\alpha$ の分泌に関与する蛋白質分解酵素がメタロプロテアーゼであることがわかり、メタロプロテアーゼ阻害剤のTNF- $\alpha$ 産生阻害作用についての研究も報告されている(特表平9-508115)。

【0005】TNF- $\alpha$ 産生阻害作用を有する薬物の研究は、上述のように種々行われているが、その薬物の化学構造に着目してみると、本発明の化合物の化学構造的特徴を有する薬物は全く知られていない。本発明の化合物の化学構造的特徴は、ウレア構造を基本構造とし、側鎖に硫黄原子とアミド結合を有するところにある。このようなウレア構造を基本骨格とする薬物についての研究はほとんど報告されておらず、しかも側鎖に硫黄原子を有する薬物となると、具体的報告はこれまでなされていない。

## 【0006】

【発明が解決しようとする課題】上記の様に、ウレア構造を基本構造とし、側鎖に硫黄原子とアミド結合を有する化合物についての具体的報告はなく、このような化合物の合成研究およびその薬理作用、特にTNF- $\alpha$ 産生阻害作用についての研究は非常に興味ある課題であった。

## 【0007】

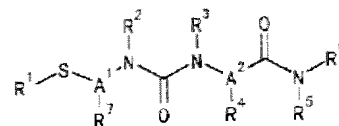
【課題を解決するための手段】本発明者等は、薬物への応用がほとんど研究されていないウレア構造に着目し、その一方の側鎖に硫黄原子を導入すると共に、他方の側鎖にアミド結合を導入した新規ウレア誘導体の合成研究を行い、数多くの新規化合物を創製することに成功した。さらにそれらの薬理作用を研究し、それらの新規化合物が優れたTNF- $\alpha$ 産生阻害作用を有することを見出した。また、上記の新規ウレア誘導体の創製研究過程において、それらの合成中間体として有用な新規化合物の創製にも成功した。

## 【0008】

【発明の実施の形態】本発明は下記一般式[I]で示される化合物およびその塩類(以下特記なき限り本発明化合物と総称する)、それらを有効成分とする医薬組成物、並びにそれらの合成中間体として有用な一般式[II]で表わされる化合物およびその塩類(以下特記なき限り本発明合成中間体と総称する)に関するものである。

## 【0009】

## 【化8】

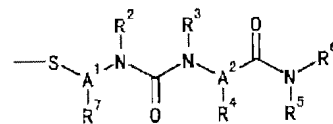


[I]

【0010】[式中、R<sup>1</sup> は水素原子、低級アルキル基、芳香族基、R<sup>4</sup> —CO—、R<sup>6</sup> —S—または下記式[II]を示す。

## 【0011】

## 【化9】



[II]

【0012】R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> およびR<sup>4</sup> は同一かまたは異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基または芳香族基を示す。R<sup>4</sup> が低級アルキル基である場合、該低級アルキル基はそれが結合している炭素原子に同アルキル基の末端炭素原子が連結してシクロアルキル環を形成しても

よい。

【0013】 $R^5$  および  $R^6$  は同一かまたは異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基または芳香族基を示し、 $R^5$  と  $R^6$  が共に低級アルキル基である場合、これらが互いに連結して、窒素原子および／または酸素原子を環内に有する非芳香族複素環を形成してもよく、該複素環は低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、芳香族基または  $R^A - CO -$  で置換されていてもよい。

【0014】 $R^7$  は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシ基、メルカプト基、フェニル基、 $R^B - O -$ 、 $R^C - S -$ 、 $R^D - COS -$ 、 $R^E - OCO -$ 、 $R^F - N(R^G) -$  または  $-CONHOH$  を示す。 $R^7$  はまた  $A^1$  に隣接する硫黄原子と連結して硫黄原子を環内に含む非芳香族複素環を形成してもよく、該環はさらに環内にカルボニル基を有していてもよい。

【0015】 $A^1$  は低級アルキレン基を示す。

【0016】 $A^2$  は低級アルキレン基を示す。

【0017】上記で規定した各低級アルキル基は、ヒドロキシ基、窒素原子および／または酸素原子を環内に有する非芳香族複素環基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アダマンチル基、芳香族基、フタルイミド基、低級アルキルスルホニル基若しくは芳香族スルホニル基で置換されていてもよい。グアニジノ基、 $R^A - CO -$ 、 $R^B - O -$ 、 $R^C - S -$ 、 $R^D - COS -$ 、 $R^E - OCO -$ 、 $R^F - N(R^G) -$ 、 $R^H - N(R^J)CO -$ 、 $R^K - CONH -$  または  $-CONHOH$  で置換されていてもよい。

【0018】上記で規定した各低級アルケニル基は、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基または芳香族基で置換されていてもよい。

【0019】上記で規定した各シクロアルキル基は、低級アルキル基、ヒドロキシ基、オキシ基または  $R^E - CO -$  で置換されていてもよい。

【0020】上記で規定した各芳香族基は、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、芳香族基、低級アルキルスルホニル基、芳香族スルホニル基、 $R^E - OCO -$ 、 $R^F - N(R^G) -$  または  $R^K - CONH -$  で置換されていてもよい。

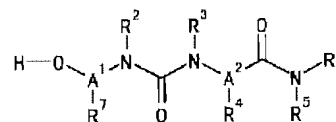
【0021】上記で規定した窒素原子および／または酸素原子を環内に有する非芳香族複素環基は、低級アルキル基、シクロアルキル基、芳香族基または  $R^A - CO -$  で置換されていてもよく、さらに該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、芳香族基、 $R^A - CO -$ 、 $R^B - O -$ 、 $R^E - OCO -$  または  $R^F - N(R^G) -$  で置換されていてもよい。

10

【0022】 $R^A$  は低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、芳香族基、低級アルコキシ基、芳香族低級アルコキシ基または  $R^F - N(R^G) -$  を示す。 $R^B$  は低級アルキル基または芳香族基を示す。 $R^C$  は水素原子、低級アルキル基または芳香族基を示す。 $R^D$  は低級アルキル基または芳香族基を示す。 $R^E$  は水素原子、低級アルキル基または芳香族基を示す。 $R^F$  および  $R^G$  は同一かまたは異なって水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基または芳香族基を示す。 $R^H$  および  $R^J$  は同一かまたは異なって水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基または芳香族基を示す。 $R^K$  は低級アルキル基、低級アルコキシ基または芳香族基を示す。以下同じ。]

【0023】

【化10】



[ III ]

20

【0024】[但し、 $R^7$  が隣接する硫黄原子と連結して硫黄原子を環内に含む非芳香族複素環を形成する場合を除く。以下、合成中間体に用いる  $R^7$  の定義は前記に同じ。]

【0025】上記で規定した基を以下に詳しく説明する。

【0026】低級アルキル基とはメチル、エチル、プロピル、ブチル、ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、イソペンチル、イソヘキシル、 $t$ -ブチル、3, 3-ジメチルブチル等の1~8個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルキルを示す。

【0027】低級アルケニル基とはビニル、アリル、3-ブテニル、5-ヘキセニル、イソプロペニル等の2~8個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルケニルを示す。

【0028】シクロアルキル基とはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等の3~8個の炭素原子を有するシクロアルキルを示す。

【0029】シクロアルケニル基とはシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル等の3~8個の炭素原子を有するシクロアルケニルを示す。

【0030】低級アルコキシ基とはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ヘキシルオキシ、イソプロポキシ、 $t$ -ブトキシ等の1~8個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルコキシを示す。

【0031】ハロゲン原子とはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示す。

50

【0032】低級アルキレン基とはメチレン、エチレ



ン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、メチルメチレン、プロピレン、エチルエチレン、ジメチルエチレン、プロピルエチレン、イソプロピルエチレン、メチルトリメチレン等の1～8個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルキレンを示す。

【0033】芳香族基とは、フェニル基、ナフチル基等の単環式若しくは縮合多環式炭化水素系芳香族基、またはピリジル基、チエニル基、イミダゾリル基等の複素環系芳香族基を示す。

【0034】窒素原子および／または酸素原子を環内に有する非芳香族複素環とは、ピペリジン、ピペラジン、ピロリン、ホモピペラジン等の1個または2個の窒素原子を環内に有する非芳香族複素環、モルホリン等の窒素原子と酸素原子を環内に有する非芳香族複素環を示す。

【0035】硫黄原子と連結して硫黄原子を環内に含む非芳香族複素環とは、ジチオラン等の1個または2個の硫黄原子を環内に含む非芳香族複素環や、環内にさらにケトン基を有するチオラクトンのような非芳香族複素環を示す。

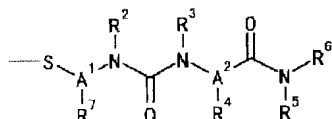
【0036】本発明における塩類とは医薬として許容される塩であれば特に制限はなく、塩酸、硝酸、硫酸等の無機酸との塩、酢酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、酒石酸、ジアシル酒石酸、安息香酸、置換安息香酸等の有機酸との塩、また、ナトリウム、カリウム、カルシウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属との塩などが挙げられる。また、本発明化合物または本発明中間体に幾何異性体または光学異性体が存在する場合には、それらの異性体も本発明の範囲に含まれる。尚、本発明化合物または本発明中間体は水和物、有機溶媒和物のような付加塩の形態をとっていてもよい。

【0037】本発明化合物の好ましい例としては、下記のもの挙げられる。

【0038】一般式〔I〕で規定した各基が以下の基から選択され、またはそれらの組み合わせからなる化合物およびその塩類。

【0039】1)  $R^1$  が水素原子、低級アルキル基、フェニル基、 $R^A - CO -$ 、 $R^C - S -$ または下記式〔I〕から選択され、

【化11】



〔II〕

【0040】前記 $R^A$ が低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェニル基、ピリジル基、フェニル低級アルコキシ基または $R^F - N(R^G) -$ から選択され、 $R^C$ が低級アルキル基またはフェニル基から選択され、 $R^E$ および $R^G$ が同一かまたは異なって水素原子、低級アルキル

基またはフェニル基から選択され、前記の各低級アルキル基がフェニル基または低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよく、さらに前記各フェニル基が低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子またはニトロ基から選択される基で置換されていてもよい基を示す；

2)  $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ が同一かまたは異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、フェニル基またはナフチル基から選択され、該低級アルキル基がヒドロキシ基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アダマンチル基、フェニル基、ナフチル基、ピリジル基、チエニル基、イミダゾリル基、低級アルキルスルホニル基若しくはフェニルスルホニル基で置換されていてもよいグアニジノ基、 $R^B - O -$ 、 $R^C - S -$ 、 $R^B - COS -$ 、 $R^E - OCO -$ 、 $R^F - N(R^G) -$ または $R^K - CONH -$ から選択される基で置換されていてもよく、該低級アルケニル基が低級アルキル基、フェニル基またはナフチル基で置換されていてもよく、また前記 $R^B$ が低級アルキル基またはフェニル基から選択され、 $R^C$ が水素原子、低級アルキル基またはフェニル基から選択され、 $R^E$ が低級アルキル基またはフェニル基から選択され、 $R^F$ および $R^G$ が同一かまたは異なって水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基またはフェニル基から選択され、 $R^K$ が低級アルキル基、低級アルコキシ基またはフェニル基から選択され、さらに前記各フェニル基が低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、フェニル基または $R^E - OCO -$ から選択される基で置換されていてもよく、また前記各シクロアルキル基が低級アルキル基、ヒドロキシ基、オキソ基または $R^E - OCO -$ で置換されていてもよい基を示す；

3)  $R^5$ および $R^6$ が同一かまたは異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、フェニル基、ナフチル基またはピリジル基から選択され、該低級アルキル基がヒドロキシ基、低級アルコキシ基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、フェニル基、ナフチル基、ピリジル基、チエニル基、イミダゾリル基、フタルイミド基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、 $R^E - OCO -$ 、 $R^F - N(R^G) -$ 、 $R^H - N(R^J)CO -$ 、 $R^K - CONH -$ または $-CONHOH$ から選択される基で置換されていてもよく、前記ピペリジル基、ピペラジニル基またはモルホリニル基が低級アルキル基、フェニル基またはナフチル基で置換されていてもよく、また前記 $R^E$ が水素原子、低級アルキル基またはフェニル

ル基から選択され、 $R^F$  および  $R^G$  が同一かまたは異なって水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基またはフェニル基から選択され、 $R^H$  および  $R^J$  が同一かまたは異なって水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基またはフェニル基から選択され、 $R^K$  が低級アルキル基、低級アルコキシ基またはフェニル基から選択され、さらに前記各フェニル基が低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、フェニル基または  $R^E - OCO -$  から選択される基で置換されていてもよい基を示し、また前記各シクロアルキル基は低級アルキル基、ヒドロキシ基、オキソ基または  $R^E - OCO -$  から選択される基で置換されていてもよい基を示す；

4)  $R^5$  と  $R^6$  が連結して、モルホリン環、ピペリジン環、ピペラジン環、ピロリン環またはホモピペラジン環から選択される非芳香族複素環を形成し、それらの非芳香族複素環が低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、フェニル基、ナフチル基または  $R^A - CO -$  で置換されていてもよく、また該低級アルキル基がヒドロキシ基、フェニル基、ナフチル基、 $R^B - O -$ 、 $R^E - OCO -$ 、 $R^F - N$

( $R^G$ ) - または  $-CONHOH$  で置換されていてもよく、 $R^A$  が低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、低級アルコキシ基またはフェニル基を示し、 $R^B$  が低級アルキル基またはフェニル基を示し、 $R^E$  が水素原子、低級アルキル基またはフェニル基を示し、 $R^F$  および  $R^G$  が同一かまたは異なって水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基またはフェニル基を示し、さらに前記各フェニル基が低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、フェニル基または  $R^E - OCO -$  から選択される基で置換されていてもよい基を示し、また前記各シクロアルキル基が低級アルキル基、ヒドロキシ基、オキソ基または  $R^E - OCO -$  から選択される基で置換されていてもよい基を示す；

5)  $R^7$  が水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、メルカプト基、フェニル基、 $R^B - O -$ 、 $R^C - S -$ 、 $R^D - COS -$ 、 $R^E - OCO -$ 、 $R^F - N$  ( $R^G$ ) - または  $-CONHOH$  から選択される基を示し、該低級アルキル基はシクロアルキル基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、メルカプト基、フェニル基、 $R^B - O -$ 、 $R^C - S -$ 、 $R^D - COS -$ 、 $R^E - OCO -$ 、 $R^F - N$  ( $R^G$ ) - または  $-CONHOH$  から選択される基で置換されていてもよく、 $R^B$  が低級アルキル基またはフェニル基を示し、 $R^C$  が低級アルキル基またはフェニル基を示し、 $R^D$  が低級アル

ルキル基またはフェニル基を示し、 $R^E$  が低級アルキル基またはフェニル基を示し、 $R^F$  および  $R^G$  が同一かまたは異なって水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基またはフェニル基を示し、さらに前記各フェニル基が低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、フェニル基または  $R^E - OCO -$  から選択される基で置換されていてもよく、また前記各シクロアルキル基が低級アルキル基、ヒドロキシ基、オキソ基または  $R^E - OCO -$  で置換されていてもよい基を示す；

6)  $R^7$  が  $A^1$  に隣接する硫黄原子と連結してチオラクトン環またはジチオラン環から選択される非芳香族複素環を形成している基を示す；

7)  $A^1$  が低級アルキレン基を示す；

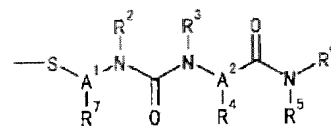
8)  $A^2$  が低級アルキレン基を示す。

【0041】本発明化合物のより好ましい例としては、下記のものが挙げられる。

【0042】一般式 [I] で規定した各基が以下の基から選択され、またはそれらの組み合わせからなる化合物およびその塩類。

【0043】1)  $R^1$  が水素原子、低級アルキル基、フェニル基、 $R^A - CO -$ 、 $R^C - S -$  または下記式 [I] から選択され、該低級アルキル基がフェニル基または低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよく、

【化12】



[II]

【0044】前記  $R^A$  が低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェニル基、ピリジル基、フェニル低級アルコキシ基または  $R^F - N$  ( $R^G$ ) - から選択され、 $R^C$  がフェニル基であり、 $R^E$  が低級アルキルであり、 $R^G$  が水素原子を示す；

2)  $R^2$  が水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基またはフェニル基から選択され、該低級アルキル基が低級アルコキシ基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アダマンチル基、フェニル基、ナフチル基、ピリジル基または  $R^B - O -$  から選択される基で置換されていてもよく、さらに前記フェニル基が低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基またはフェニル基から選択される基で置換されていてもよく、また前記低級アルケニル基がフェニル基で置換されていてもよく、また前記  $R^B$  がフェニル基を示す；

3)  $R^3$  が水素原子または低級アルキル基から選択され、該低級アルキル基がフェニル基で置換されていてもよい基を示す；

4)  $R^4$  が水素原子、低級アルキル基またはフェニル基から選択され、該低級アルキル基がヒドロキシ基、シクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、ピリジル基、チエニル基、イミダゾリル基、トルエンシルホニルグアニジノ基、 $R^c - S -$ 、 $R^b - COS -$ 、 $R^f - N(R^g) -$  または  $R^k - CONH -$  から選択される基で置換されていてもよく、さらに前記各フェニル基がヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、低級アルカノイルアミノ基、フェニルシルホニル基またはフェニル基から選択される基で置換されていてもよく、また前記  $R^c$  が水素原子、低級アルキル基またはフェニル基から選択され、 $R^b$  が低級アルキル基またはフェニル基から選択され、 $R^f$  および  $R^g$  が水素原子であり、 $R^k$  が低級アルコキシ基を示す。 $R^4$  が低級アルキル基である場合、該低級アルキル基はそれが結合している炭素原子に同アルキル基の末端炭素原子が連結してシクロアルキル環を形成してもよい；

5)  $R^5$  が水素原子または低級アルキル基から選択される基を示す；

6)  $R^6$  が低級アルキル基またはピリジル基から選択され、該低級アルキル基がピリジル基、イミダゾリル基、フタルイミド基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、 $R^e - OCO -$ 、 $R^f - N(R^g) -$ 、 $R^h - N(R^j) - CO -$  または  $R^k - CONH -$  から選択される基で置換されていてもよく、また前記  $R^e$  が水素原子または低級アルキル基から選択され、 $R^f$  および  $R^g$  が同一かまたは異なって水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基またはフェニル基から選択され、 $R^h$  および  $R^j$  が同一かまたは異なって水素原子または低級アルキル基から選択され、 $R^k$  が低級アルコキシ基であり、また前記ピペラジニル基が低級アルキル基で置換されていてもよい基を示す；

7)  $R^5$  と  $R^6$  が連結して、モルホリン環、ピペリジン環、ピペラジン環、ピロリン環またはホモピペラジン環から選択される非芳香族複素環を形成し、該ピペラジン環またはホモピペラジン環が低級アルキル基、シクロアルキル基、フェニル基または  $R^a - CO -$  で置換されていてもよく、また該低級アルキル基がヒドロキシ基、フェニル基または  $R^e - OCO -$  で置換されていてもよく、 $R^a$  が低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン低級アルキル基を示し、 $R^e$  が水素原子または低級アルキル基である基を示す；

8)  $R^7$  が水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、メルカプト基、フェニル基、 $R^b - O -$ 、 $R^c - S -$ 、 $R^b - COS -$ 、 $R^e - OCO -$ 、 $-CONHOH$  または  $R^f - N(R^g) -$  から選択される基を示し、該低級アルキル基がヒドロキシ基、メルカプト基、フェニル

基、 $R^b - O -$ 、 $R^c - S -$ 、 $R^b - COS -$ 、 $R^e - OCO -$ 、 $-CONHOH$  または  $R^f - N(R^g) -$  から選択される基で置換されていてもよく、 $R^b$  がフェニル基であり、 $R^c$  がフェニル基であり、 $R^b$  が低級アルキル基またはフェニル基であり、 $R^e$  が水素原子または低級アルキル基であり、 $R^f$  および  $R^g$  が低級アルキル基である基を示す；

9)  $R^7$  が  $A^1$  に隣接する硫黄原子と連結してチオラクトン環またはジチオラン環から選択される非芳香族複素環を形成している基を示す；

10)  $A^1$  が低級アルキレン基を示す；

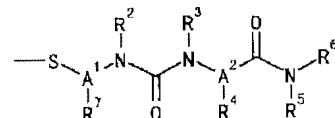
11)  $A^2$  が低級アルキレン基を示す。

【0045】本発明化合物のさらに好ましい例としては、下記のものが挙げられる。

【0046】一般式〔I〕で規定した各基が以下の基から選択され、またはそれらの組み合わせからなる化合物およびその塩類。

【0047】1)  $R^1$  が水素原子、 $R^a - CO -$  または下記式〔II〕から選択され、

20 【化13】



〔II〕

【0048】前記  $R^a$  が低級アルキル基、フェニル基またはピリジル基から選択される基を示す；

2)  $R^1$  が低級アルキル基またはフェニル基であり、該低級アルキル基がシクロアルキル基、シクロアルケニル基、アダマンチル基、フェニル基またはフェノキシ基から選択される基で置換されていてもよく、さらに前記フェニル基がハロゲン原子で置換されていてもよい基を示す；

3)  $R^3$  が水素原子を示す；

4)  $R^4$  が水素原子または低級アルキル基であり、該低級アルキル基がフェニル基、ナフチル基、低級アルキルチオ基または  $R^b - COS -$  から選択される基で置換されていてもよく、また前記  $R^b$  が低級アルキル基であり、さらに前記フェニル基がヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基またはフェニル基から選択される基で置換されていてもよい基を示す；

5)  $R^5$  が水素原子を示す；

6)  $R^6$  が低級アルキル基であり、該低級アルキル基がピリジル基、ピペリジル基、ピペラジニル基または  $R^f - N(R^g) -$  から選択される基で置換されていてもよく、 $R^f$  および  $R^g$  が同一かまたは異なって水素原子、低級アルキル基またはシクロアルキル基から選択され、また前記ピペラジニル基が低級アルキル基で置換されていてもよい基を示す；

7)  $R^5$  と  $R^6$  が連結して、ピペリジン環、モルホリン環またはピペラジン環から選択される非芳香族複素環を形成し、該ピペラジン環が低級アルキル基で置換されているもよい基を示す；

8)  $R^7$  が水素原子を示す；

9)  $A^1$  が低級アルキレン基を示す；

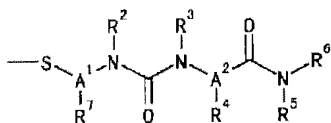
10)  $A^2$  が低級アルキレン基を示す。

【0049】本発明化合物の最も好ましい例としては、下記のものが挙げられる。

【0050】一般式〔I〕で規定した各基が以下の基から選択され、またはそれらの組み合わせからなる化合物およびその塩類。

【0051】1) R<sup>1</sup> がアセチル基、ベンゾイル基または下記式「II」から選択される基を示す；

【化 1 4】



[ II ]

【0052】2) R<sup>2</sup> が2-シクロヘキシルエチル基、2-シクロペンチルエチル基、2-(1-アダマンチル)エチル基、2-(シクロヘキセン-1-イル)エチル基、フェニル基または3-(4-フルオロフェニル)プロピル基から選択される基を示す；

3)  $R^3$  が水素原子を示す；

4) R<sup>4</sup> がメチル基、アセチルチオメチル基、ベンジル基、2-ナフチルメチル基、4-フルオロベンジル基、4-クロロベンジル基、4-ビフェニルメチル基、4-ニトロベンジル基、3-ニトロ-4-ビフェニルメチル基、4-メトキシベンジル基または4-イソプロポキシベンジル基から選択される基を示す；

5)  $R^5$  が水素原子を示す；

6) R<sup>6</sup> が 2- (ジメチルアミノ) エチル基、2- (ジエチルアミノ) エチル基、2- (ジイソプロピルアミノ) エチル基、N-メチル-2- (シクロヘキシルアミノ) エチル基、2- (2-ピリジル) エチル基、2- (1-ピペリジル) エチル基または 2- (4-メチルピペラジニル) エチル基から選択される基を示す；

7)  $R^5$  が  $R^6$  と連結して、1-ピペリジル基、4-モルホリニル基または4-メチルー1-ピペラジニル基から選択される基を示す；

8)  $R^7$  が水素原子を示す；

9)  $A'$  がエチレン基を示す;

10)  $A^2$  がメチレン基を示す。

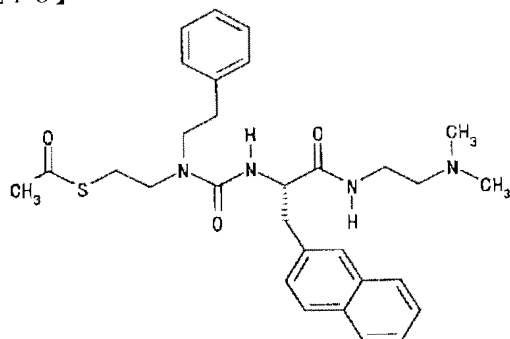
【0053】本発明化合物の最も好ましい具体例としては、下記化合物およびその塩類が挙げられる。

【0054】1) (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ)エチル] - 3 - フェネチルウレイド] - N -

20

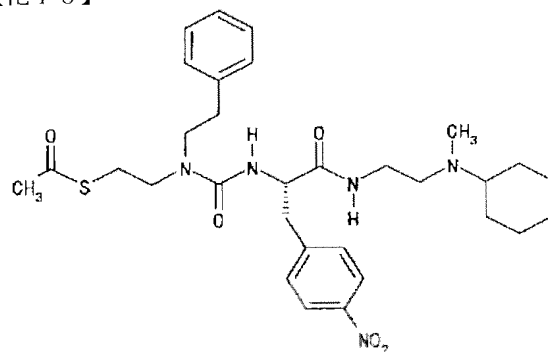
[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(2-ナフチル)プロピオン酸アミド

【化 1 5】



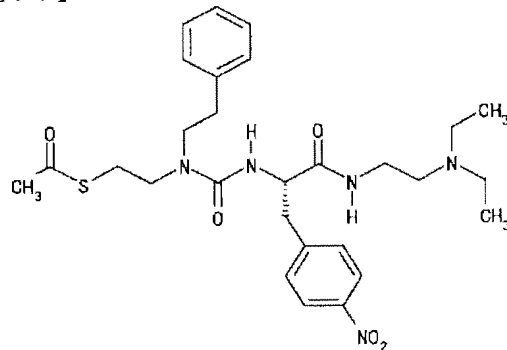
【0055】2) (2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-N-[2-(N-メチルシクロヘキシルアミノ)エチル]-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸アミド

【化 1 6】



【0056】3) (2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸アミド

【化 1 7】

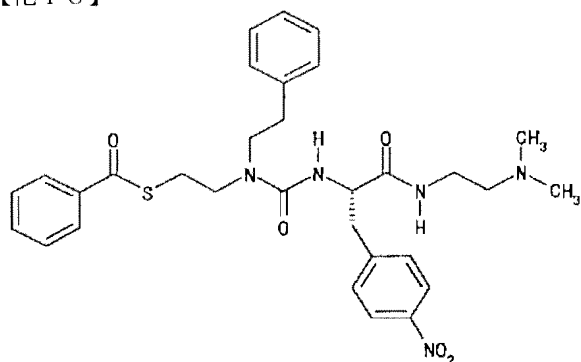


【0057】4) (2S)-2-[3-[2-(ベンゾ  
 イルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-N-  
 [2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-ニトロ  
 フェニル)プロピオン酸アミド

50

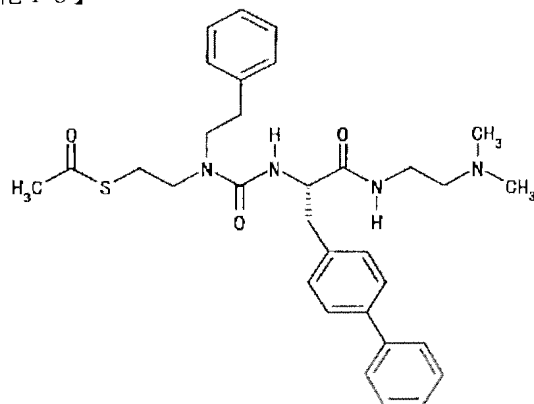
23

【化 18】



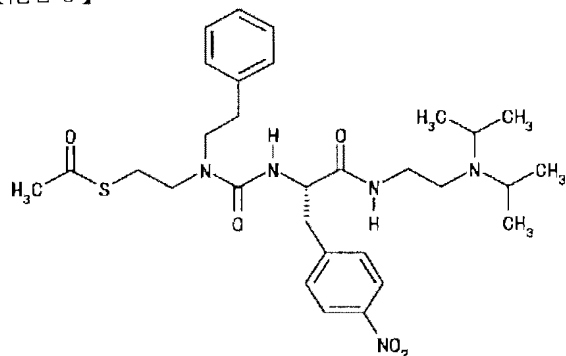
【0058】5) (2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-N-(4-ビフェニル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]プロピオン酸アミド

【化 19】



【0059】6) (2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-N-[2-(ジイソプロピルアミノ)エチル]-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸アミド

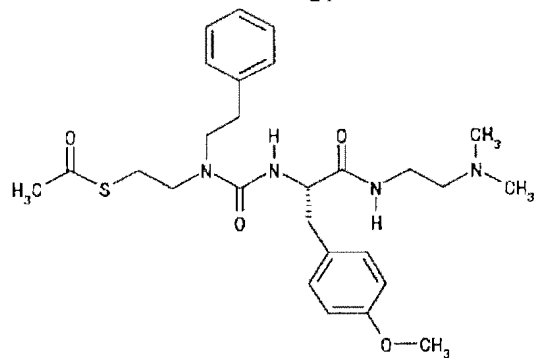
【化 20】



【0060】7) (2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸アミド

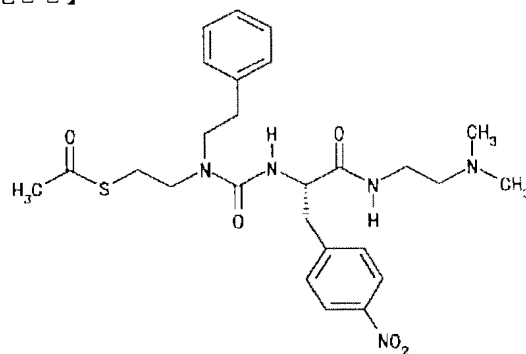
【化 21】

24



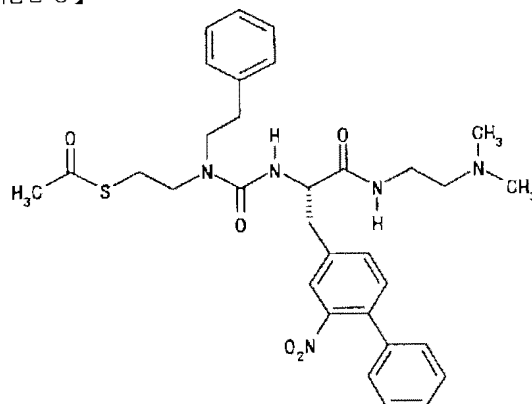
【0061】8) (2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸アミド

【化 22】



【0062】9) (2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(2-ニトロ-4-ビフェニル)プロピオン酸アミド

【化 23】



【0063】10) (2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-3-(4-クロロフェニル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]プロピオン酸アミド

【化 24】

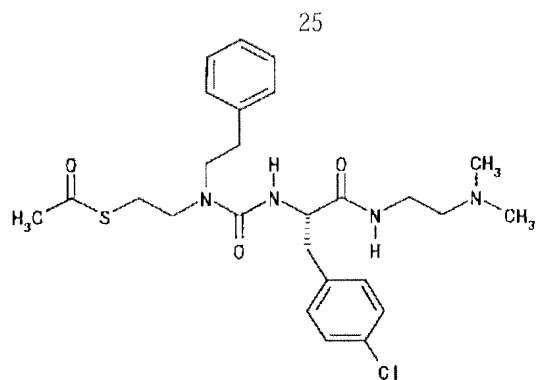
10

20

30

40

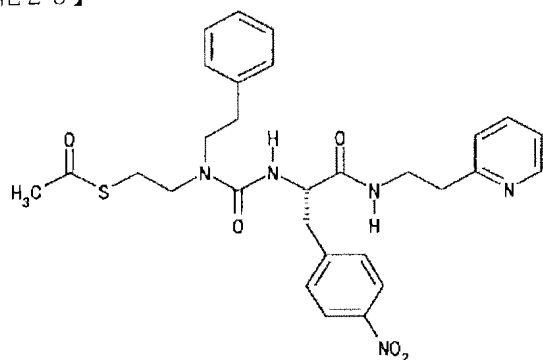
50



10

【0064】11) (2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-3-(4-ニトロフェニル)-N-[2-(2-ピリジル)エチル]プロピオン酸アミド

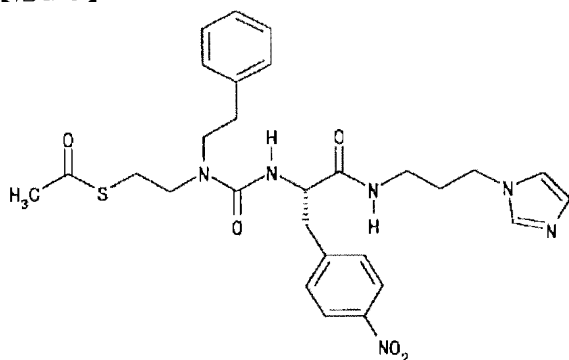
【化25】



20

【0065】12) (2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-N-[3-(1-イミダゾリル)プロピル]-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸アミド

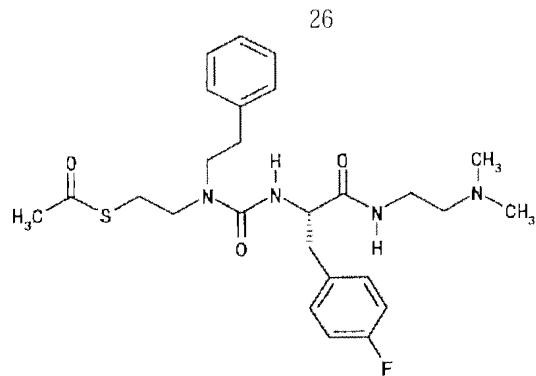
【化26】



40

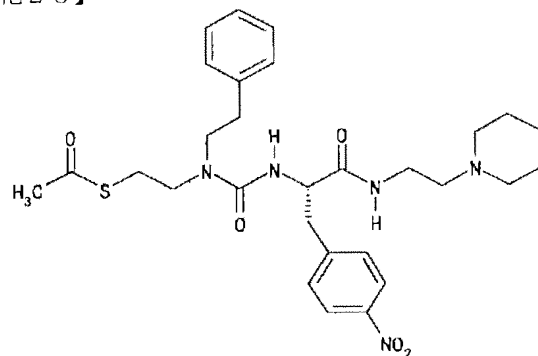
【0066】13) (2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸アミド

【化27】



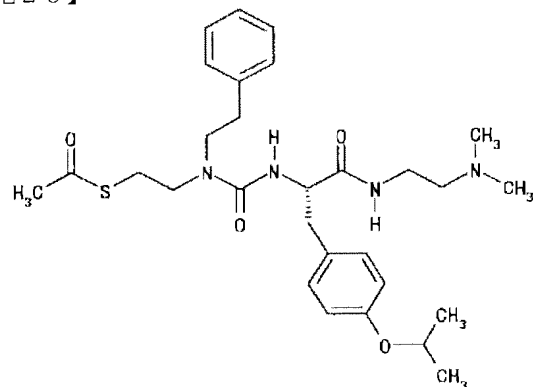
【0067】14) (2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-3-(4-ニトロフェニル)-N-[2-(ピペリジノ)エチル]プロピオン酸アミド

【化28】



【0068】15) (2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-イソプロポキシフェニル)プロピオン酸アミド

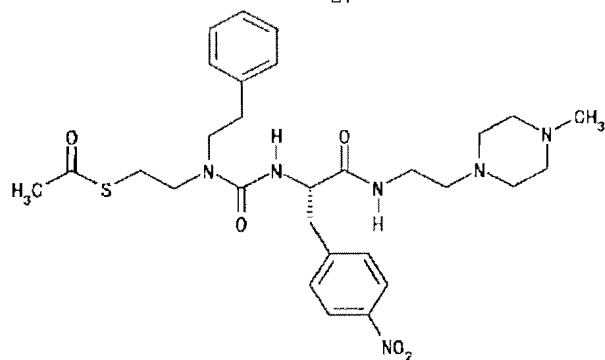
【化29】



【0069】16) (2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-N-[2-(4-メチルピペラジシン-1-イル)エチル]-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸アミド

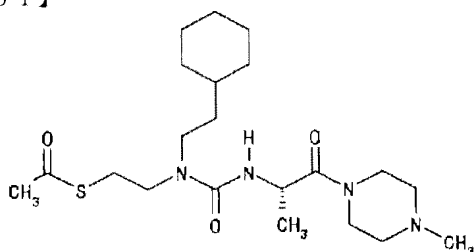
【化30】

27



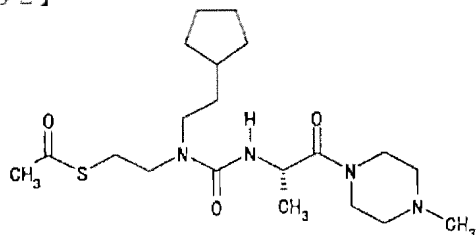
【0070】17) 1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロヘキシルエチル)ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン

【化31】



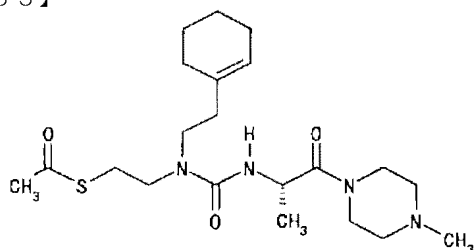
【0071】18) 1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロペンチルエチル)ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン

【化32】



【0072】19) 1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-[2-(シクロヘキセン-1-イル)エチル]ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン

【化33】



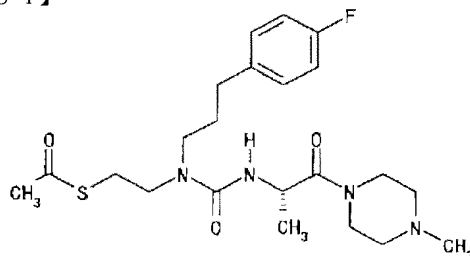
【0073】20) 1-[(2S)-2-[3-[2-

10

28

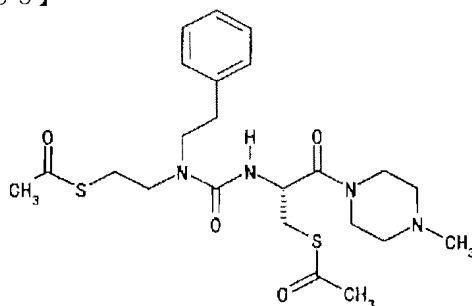
(アセチルチオ)エチル]-3-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン

【化34】



【0074】21) 1-[(2R)-3-(アセチルチオ)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン

【化35】

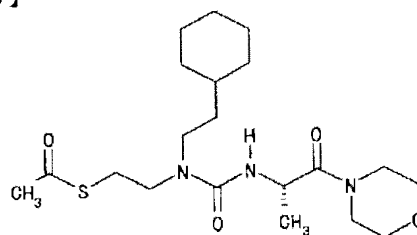


20

30

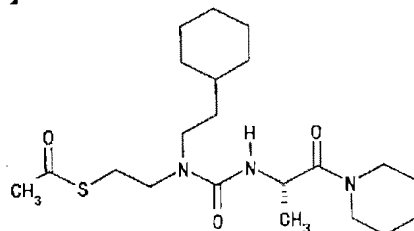
【0075】22) 4-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]プロピオニル]モルホリン

【化36】



【0076】23) 1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロヘキシルエチル)ウレイド]プロピオニル]ピペリジン

【化37】



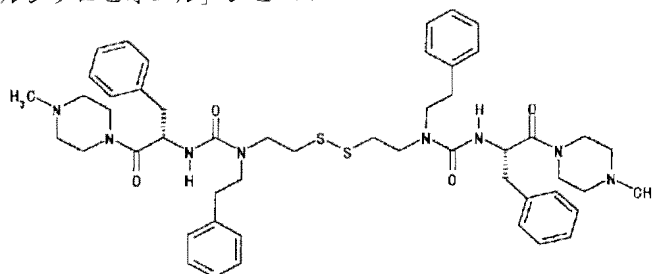
40

【0077】24) 1, 1'-ジメチル-4, 4'-

〔(2S, 2'S) - 2, 2' - [3, 3' - ジフェネチル - 3, 3' - (2, 2' - ジチオジエチル) ジウレイド] - 3, 3' - ジフェニルジプロピオニル] ジピペ\*

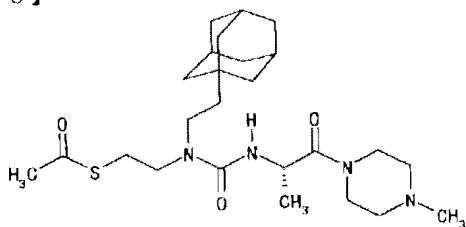
\* ラジン

【化38】



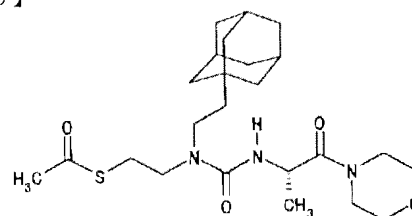
【0078】25) 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - [2 - (1-アダマンチル) エチル] ウレイド] プロピオニル] - 4-メチルピペラジン

【化39】



※チル) エチル] ウレイド] プロピオニル] モルホリン

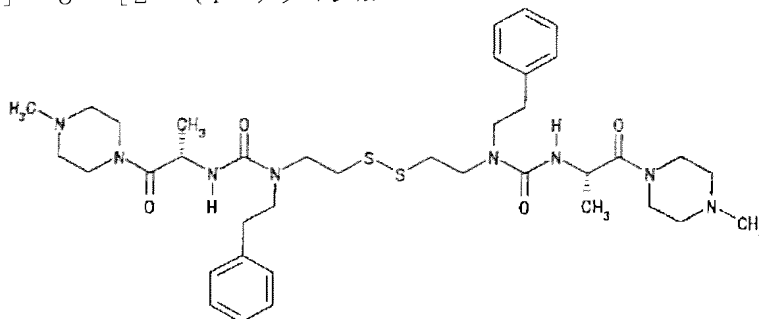
【化40】



20 【0080】27) 1, 1' - ジメチル - 4, 4' - [(2S, 2'S) - 2, 2' - [3, 3' - ジフェネチル - 3, 3' - [2, 2' - (ジチオ) ジエチル] ジウレイド] ジプロピオニル] ジピペラジン

【化41】

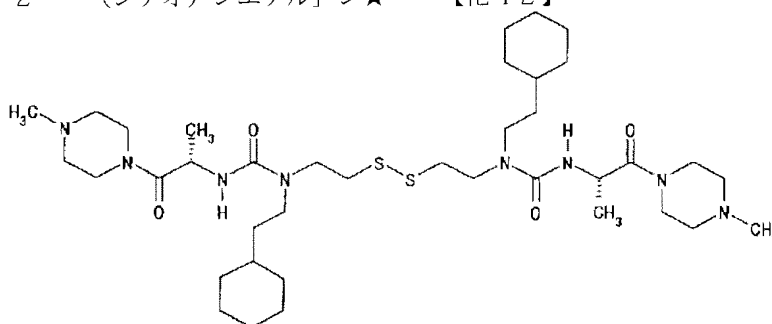
【0079】26) 4 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - [2 - (1-アダマンチル) エチル] ウレイド] プロピオニル] - 4-メチルピペラジン



【0081】28) 1, 1' - [(2S, 2'S) - 2, 2' - [3, 3' - ビス (2-シクロヘキシルエチル) - 3, 3' - [2, 2' - (ジチオ) ジエチル] ジウレイド] ジプロピオニル] - 4, 4' - ジメチルジピペラジン

★ウレイド] ジプロピオニル] - 4, 4' - ジメチルジピペラジン

【化42】



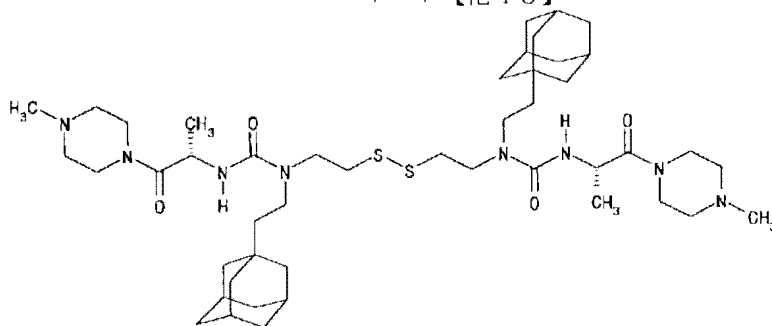
【0082】29) 1, 1' - [(2S, 2'S) - 2, 2' - [3, 3' - ビス [2 - (1-アダマンチル) エチル] - 3, 3' - [2, 2' - (ジチオ) ジエチル] ジウレイド] ジプロピオニル] - 4, 4' - ジメチルジピペラジン

50



チルジピペラジン

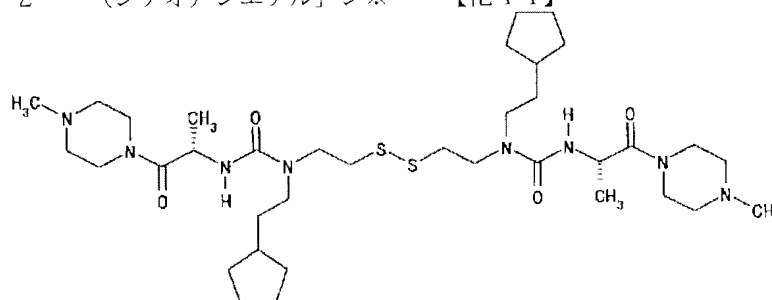
\* \* 【化 4 3】



【0083】30) 1, 1' - [(2S, 2' S) -  
2, 2' - [3, 3' -ビス(2-シクロペンチルエチ  
ル) -3, 3' - [2, 2' - (ジチオ) ジエチル] ジ※

※ウレイド] ジプロピオニル] -4, 4' -ジメチルジピ  
ペラジン

【化 4 4】



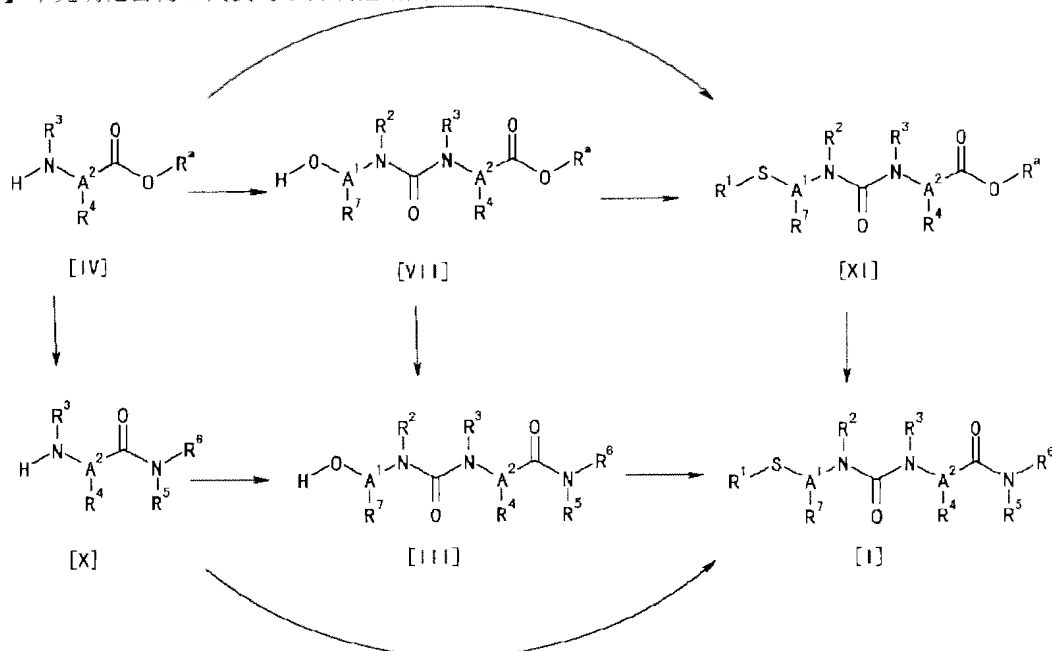
【0084】本発明合成中間体は、本発明化合物の化学  
構造に基づいて選択されるので、その好ましい例につい  
ても本発明化合物の好ましい例に基づいて選択される。

★に示す。

【0086】

【化 4 5】

【0085】本発明化合物の代表的な合成経路図を次頁★



【0087】本発明化合物 [I] は、例えば前記反応経  
路図に示される様に種々の合成ルートにて合成できる。  
この合成方法をルート別に示すと次のようになる。但し、  
これらのルートは代表的なルートを例示するものであ

て、全ての方法を示すものではない。詳細な合成方法は  
後述の実施例で説明する。

【0088】

ルート A) [IV] → [VII] → [III] → [I]

33

34

ルートB) [IV] → [X] → [III] → [I]

ルートC) [IV] → [VII] → [XI] → [I]

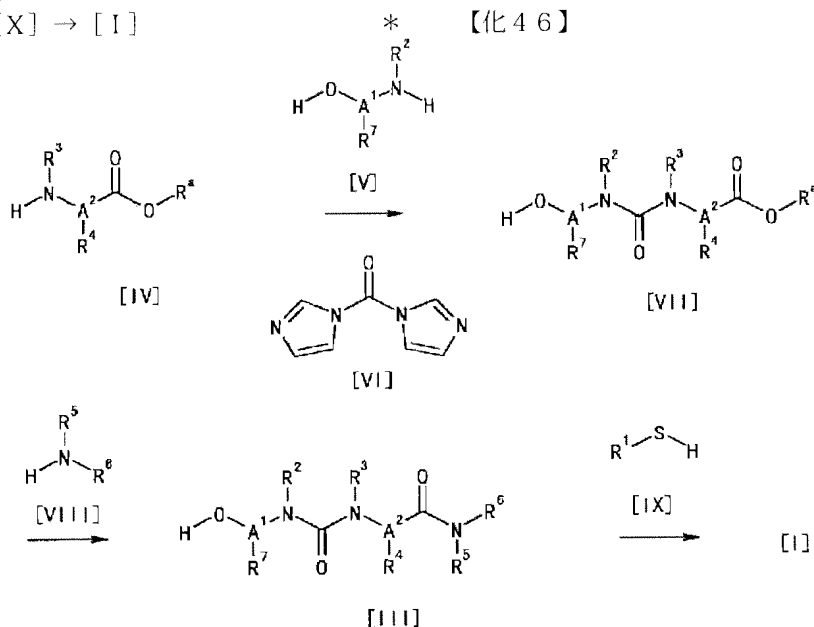
ルートD) [IV] → [XI] → [I]

ルートE) [IV] → [X] → [I]

\*これらのルートの合成方法を以下により詳しく説明する。

【0089】ルートA)

【化46】

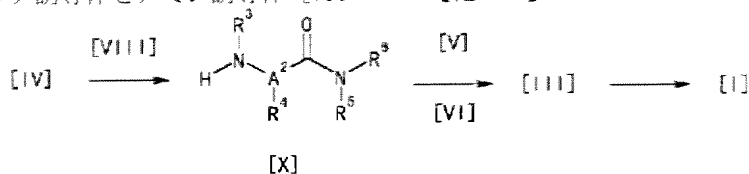


【0090】〔式中、 $R^a$  は水素原子、低級アルキル基、フェニル基またはベンジル基を示す。以下同じ。〕エステル誘導体 [IV] を縮合剤（例えば1, 1'-カルボニルジイミダゾール [VI]）及び塩基存在下でアミノアルコール誘導体 [V] と反応させて、ウレア誘導体 [VII] に導き、このウレア誘導体をアミン誘導体 [VIII]

※ [I] と反応させ、式 [III] で表される化合物を得る（本発明合成中間体）。次いで、化合物 [III] をチオール誘導体 [IX] と Mitsunobu 反応で縮合させ本発明化合物 [I] を得る。

【0091】ルートB)

【化47】

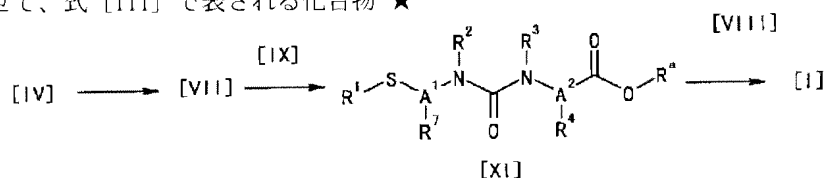


【0092】エステル誘導体 [IV] をアミン誘導体 [VII] と反応させ、アミド誘導体 [X] に導き、このアミド誘導体を縮合剤（例えば1, 1'-カルボニルジイミダゾール [VI]）及び塩基存在下でアミノアルコール誘導体 [V] と反応させて、式 [III] で表される化合物 ★

★を得る（本発明合成中間体）。次いで、ルートA) と同様の方法にて本発明化合物 [I] を得る。

【0093】ルートC)

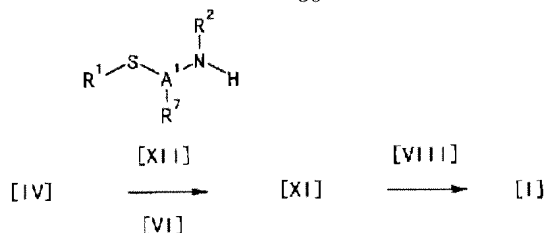
【化48】



【0094】ルートA) の方法に従って得られたウレア誘導体 [VII] にチオール誘導体 [IX] を Mitsunobu 反応で縮合させ、式 [XI] で表される化合物を得る。次いで化合物 [XI] を常法によりアミン誘導体 [VIII] と縮合させ、本発明化合物 [I] を得る。

【化49】

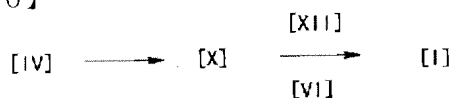
【0095】ルートD)



【0096】エステル誘導体 [IV] を縮合剤（例えば 1, 1'-カルボニルジイミダゾール [VI]）及び塩基存在下でアミノチオール誘導体 [XII] と反応させて化合物 [XI] を得る。次いで化合物 [XI] をアミン誘導体 [VIII] と常法により縮合させ、本発明化合物 [I] を得る。

【0097】ルート E)

【化50】



【0098】ルート B) の方法により得られたアミド誘導体 [X] を縮合剤（例えば 1, 1'-カルボニルジイミダゾール [VI]）及び塩基存在下でアミノチオール誘導体 [XII] と反応させて本発明化合物 [I] を得る。

【0099】上記合成方法において、反応物質が分子内にヒドロキシ基、チオール基またはアミノ基を有する場合、それらの基は必要に応じて適当な保護基で保護してもよく、またそれらの保護基は反応後常法により除去することもできる。また、反応物質が分子内にカルボキシ基を有する場合、カルボキシ基は必要に応じてエステル化してもよく、またエステルは加水分解または酸分解によりカルボン酸にすることもできる。

【0100】本発明化合物において、 $\text{R}^7$  が  $\text{A}^1$  に隣接する硫黄原子と連結してチオラクトン環またはジチオラン環を形成する場合は、上記経路以外に次の様な方法によって合成することもできる。

【0101】チオラクトン環は、式 [I] において、 $\text{R}^7$  が  $\text{R}^6-\text{O}-\text{C}-\text{O}-$  を、 $\text{R}^1$  が水素原子を示す場合に、それらの基を縮合させ合成することもできる。

【0102】ジチオラン環は、式 [I] において、 $\text{R}^7$  がメルカプト基を、 $\text{R}^1$  が水素原子を示す場合に、それらの基を結合させ合成することができる。即ち、分子内ジスルフィドを形成させジチオラン環を合成する。

【0103】上記の方法によって得られた化合物は、常法により前述の様な塩類とすることができる。

【0104】本発明化合物の化学構造的特徴は、ウレア構造を基本構造とし、側鎖に硫黄原子とアミド結合を有するところにある。このようなウレア構造を基本骨格とする薬物についての研究はほとんど報告されておらず、しかも側鎖に硫黄原子を有する薬物となると、具体的報告はこれまでなされていない。本発明の目的である TNF- $\alpha$  産生阻害作用を有する薬物の研究に限定してみる

と、本発明化合物と類似の化学構造を有する薬物は全く知られていない。

【0105】本発明者等は、このように従来ほとんど薬物としての研究がなされていないウレア構造を基本構造とする化合物の合成研究を鋭意行い、数多くの新規化合物の創製をすると共に、それらの新規化合物が優れた TNF- $\alpha$  産生阻害作用を有することを見出し、本発明を完成した。また、本発明化合物の合成研究の過程において、本発明化合物の合成中間体として有用な新規化合物も併せて見出した。本発明化合物は、側鎖の硫黄原子が種々の基（式 [I] 中の  $\text{R}^1$  で示される。但し水素原子を除く。）と結合したままでも、SHの形状（式 [I] 中の  $\text{R}^1$  が水素原子で示される。）でも効果を発揮するが、 $\text{R}^1$  が SH基の保護基的に用いられている場合には、その保護基としての結合が加水分解等を受け最終的に SHの形状となって効果を発揮する場合もある。また、分子中にカルボン酸エステルを含む場合、エステルのままでも効果を発揮するが、エステル結合が加水分解等を受け最終的にカルボン酸の形状となって効果を発揮する場合もある。さらに、分子中に遊離のヒドロキシ基またはアミノ基に変換される基を含む場合、それらの基は適切な保護基で保護されたまま投与されてもよく、それらの保護基を除去して投与されてもよい。

【0106】本発明化合物の有用性を調べるべく、本発明化合物の TNF- $\alpha$  産生阻害作用を検討した。詳細については後述の薬理試験の項で示すが、リポポリサッカライド (LPS) の刺激によって引き起こされた TNF- $\alpha$  の遊離に対する抑制効果を in vitro または in vivo で検討した結果、本発明化合物は優れた TNF- $\alpha$  産生阻害作用を示した。

【0107】ところで、TNF- $\alpha$  の産生は慢性関節リウマチ、クローン病、全身エリテマトーデス等の自己免疫性疾患、悪液質、急性感染症、アレルギー、発熱、貧血、糖尿病等の発症と深く関わり合いがあることが知られており、本発明化合物の様に、その産生を阻害する化合物はそれらの幅広い疾患の治療に有用であると期待される。

【0108】本発明化合物は経口でも、非経口でも投与することができる。投与剤型としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、注射剤等が挙げられ、汎用されている技術を用いて製剤化することができる。例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の経口剤であれば、乳糖、結晶セルロース、デンプン、植物油等の増量剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロース、カルシウム、低置換ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の崩壊剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコン樹脂等のコーティング剤、ゼラチン皮膜等の皮膜剤などを必要に応じて加えればよい。

【0109】本発明化合物の投与量は症状、年齢、剤型等によって適宜選択できるが、経口剤であれば通常1日当り0.1～5000mg、好ましくは1～1000mgを1回または数回に分けて投与すればよい。

【0110】以下に、本発明化合物の製造例、製剤例および薬理試験の結果を示すが、これらの例は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

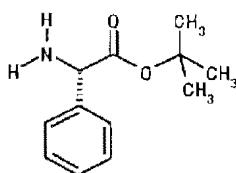
#### 【0111】

##### 【実施例】〔製造例〕

##### 参考例1

L-2-フェニルグリシン t-ブチルエステル (参考化合物1-1)

#### 【化51】



【0112】1) 窒素雰囲気下、ドライアイス-メタノールで冷却しながら、耐圧管中のイソブテン (5m1) にN-ベンジルオキシカルボニル-L-2-フェニルグリシン (4.2g)、無水塩化メチレン (10m1) および濃硫酸 (0.5m1) を順次加え、密栓後室温で一晩攪拌する。10%炭酸水素ナトリウム水溶液と水の入った容器に、冷却した反応液を加え攪拌する。酢酸エチルを加えて抽出し、有機層は、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-ベンジルオキシカルボニル-L-2-フェニルグリシン t-ブチルエステル 3.5g (75%) を得る。

【0113】IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3352, 2978, 1722, 1498, 1455, 1369, 1331, 1228, 1151, 1050

【0114】2) 窒素雰囲気下、1) で得たN-ベンジルオキシカルボニル-L-2-フェニルグリシン t-ブチルエステル (3.4g) のテトラヒドロフラン (18m1) -メタノール (18m1) 溶液に、20%水酸化パラジウムオンカーボン (200mg) を加える。水素雰囲気下、2日間攪拌する。セライト濾過により水酸化パラジウムオンカーボンを除去し、濾液を減圧濃縮し、標記化合物 (参考化合物1-1) 1.3g (63%) を結晶として得る。

#### 【0115】 (参考化合物1-1)

mp 220.9～223.5℃

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3411, 2980, 2931, 1732, 1496, 1394, 1372, 1250, 1157, 750

【0116】参考例1と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

【0117】・L-フェニルアラニン t-ブチルエステル (参考化合物1-2)

mp 160～190℃ (分解)

$[\alpha]_D^{20} +15.6^\circ$  (c=0.98, メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2834, 1734, 1507, 1244, 1160, 703

10 【0118】・D-アラニン t-ブチルエステル (参考化合物1-3)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3376, 2978, 1731, 1368, 1251

【0119】・L-2-アミノ酪酸 t-ブチルエステル (参考化合物1-4)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3381, 2975, 2935, 2878, 1729, 1479, 1459, 1393, 1368, 1253, 1157, 849

20 【0120】・L-ノルバリン t-ブチルエステル (参考化合物1-5)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3381, 2961, 2934, 2874, 1728, 1368, 1256, 1156, 847, 756

【0121】・DL-3-(t-ブトキシ)アラニン t-ブチルエステル 塩酸塩 (参考化合物1-6)

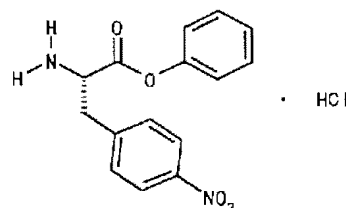
mp 150.7～151.3℃

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2979, 1747, 1497, 1248, 1156

#### 【0122】参考例2

30 L-3-(4-ニトロフェニル)アラニン フェニルエステル 塩酸塩 (参考化合物2-1)

#### 【化52】



40 【0123】1) 窒素雰囲気下、N-(t-ブトキシカルボニル)-L-3-(4-ニトロフェニル)アラニン (21.6g)、フェノール (7.86g) およびジメチルアミノピリジン (0.85g) を無水塩化メチレン (174m1) に溶解したのち、氷冷下、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (17.2g) を加え、室温で1時間攪拌する。析出物を濾去後、濾液を5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水、5%クエン酸水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、N-(t-ブトキシカルボニル)-L-3-(4-ニトロフェニル)アラニン フェニルエステル 21.25g (79%) を結晶として得る。

【0124】mp 115.0~116.0°C  
 $[\alpha]_D^{20} -21.6^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)  
 IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3385, 1744, 1688, 1523, 1347, 1231, 1191, 949, 745, 695

【0125】2) 1) で得たN-( $\alpha$ -ブトキシカルボニル)-L-3-(4-ニトロフェニル)アラニンフェニルエステル (1.93 g) のクロロホルム (10 ml) 溶液に 4.6 N 塩化水素酢酸エチル溶液 (11 ml) を加え、室温で1時間攪拌する。反応液にエーテルを加え、析出物を濾取することにより標記化合物 (参考化合物2-1) 1.50 g (93%) を結晶として得る。

【0126】(参考化合物2-1)  
 mp 202.5~204.6°C (分解)  
 $[\alpha]_D^{20} +42.7^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)  
 IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2866, 1758, 1602, 1525, 1483, 1357, 1228, 1207, 761, 698

【0127】参考例2と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

【0128】・L-フェニルアラニン フェニルエステル 塩酸塩 (参考化合物2-2)  
 mp 187~190°C  
 $[\alpha]_D^{20} +37.3^\circ$  ( $c=0.98$ , メタノール)  
 IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2864, 2646, 2610, 1764, 1616, 1591, 1455, 1226, 1208

【0129】・L-3-(4-フルオロフェニル)アラニン フェニルエステル 塩酸塩 (参考化合物2-3)  
 mp 208.0~209.5°C  
 $[\alpha]_D^{20} +30.2^\circ$  ( $c=0.51$ , メタノール)  
 IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2873, 1763, 1600, 1510, 1222, 1157, 823, 759, 695

【0130】・L-3-(4-メトキシフェニル)アラニン フェニルエステル 塩酸塩 (参考化合物2-4)  
 mp 178.5~185.0°C (分解)  
 $[\alpha]_D^{20} +27.4^\circ$  ( $c=0.51$ , メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2865, 1766, 1513, 1225, 1209

【0131】・L-3-(2-ナフチル)アラニン フェニルエステル 塩酸塩 (参考化合物2-5)  
 mp 190.0~193.2°C  
 $[\alpha]_D^{20} +37.1^\circ$  ( $c=0.49$ , ジメチルスルホキシド)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3467, 2853, 177

6, 1759, 1491, 1222, 1199

【0132】・L-3-(4-ビフェニル)アラニン フェニルエステル 塩酸塩 (参考化合物2-6)

mp 215.0~216.5°C

$[\alpha]_D^{20} +56.8^\circ$  ( $c=0.53$ , ジメチルスルホキシド)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2863, 1771, 1590, 1486, 1409, 1340, 1251, 1196

【0133】・L-3-(2-チエニル)アラニン フェニルエステル 塩酸塩 (参考化合物2-7)

mp 167.0~167.6°C

$[\alpha]_D^{20} +12.9^\circ$  ( $c=0.99$ , メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2843, 1764, 1731, 1588, 1524, 1495, 1456, 1240, 1201, 1164, 1139, 750, 699, 691

【0134】・L-チロシン フェニルエステル トシル酸塩 (参考化合物2-8)

mp 213.0~217.0°C (分解)

$[\alpha]_D^{20} +21.4^\circ$  ( $c=0.49$ , メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3355, 2835, 1740, 1614, 1595, 1516, 1169, 1123, 1035, 1010, 818, 758, 688

【0135】・N<sup>6</sup>-トシル-L-アルギニン ベンジルエステル 塩酸塩 (参考化合物2-9)

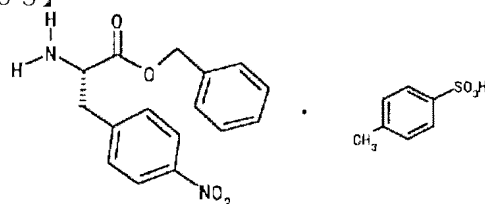
$[\alpha]_D^{20} +1.6^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2927, 1971, 1747, 1677, 1620, 1362, 1215, 1170, 1088, 907, 816, 744

【0136】参考例3

L-3-(4-ニトロフェニル)アラニン ベンジルエステル トシル酸塩 (参考化合物3-1)

【化53】



【0137】ディーンシュターク (Deanstark) 装置を付した反応容器に L-3-(4-ニトロフェニル)アラニン (2.0 g)、ベンジルアルコール (27 ml)、ベンゼン (29 ml) およびトシル酸・1水和物 (2.0 g) を加え、攪拌しながら一晩加熱還流する。氷冷下、反応液にエーテルを加え、析出物を濾取し標記化合物 (参考化合物3-1) 4.12 g (定量的) を結晶として得る。

41

【0138】(参考化合物3-1)

mp 183.5~186.5°C

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -10.1° (c=1.0, メタノール)IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3085, 2669, 1746, 1601, 1518, 1348, 1208, 1175

【0139】参考例3と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

【0140】・L-フェニルアラニン ベンジルエステル トシル酸塩(参考化合物3-2)

mp 166.6~167.9°C

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -6.9° (c=1.0, メタノール)IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3032, 1741, 1525, 1498, 1206, 1129, 1037, 1013

【0141】・L-3-(4-クロロフェニル)アラニン ベンジルエステル トシル酸塩(参考化合物3-3)

mp 171.0~177.5°C

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -8.9° (c=1.0, メタノール)IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 2950, 1916, 1743, 1587

【0142】・L-3-(4-メトキシフェニル)アラニン ベンジルエステル トシル酸塩(参考化合物3-4)

mp 152.0~162.0°C

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -12.8° (c=1.0, メタノール)IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3000, 1742, 1613, 1514, 1177

【0143】・L-2-フェニルグリシン ベンジルエステル トシル酸塩(参考化合物3-5)

mp 170.0~176.0°C

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +44.4° (c=1.0, メタノール)IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3039, 1748, 1598, 1497, 1222, 1173, 906, 697

【0144】・L-3-(2-ナフチル)アラニン ベンジルエステル トシル酸塩(参考化合物3-6)

mp 174.8~184.5°C

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -23.0° (c=1.0, メタノール)IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3059, 1742, 1514, 1222, 1156

【0145】・L-アラニン ベンジルエステル トシル酸塩(参考化合物3-7)

mp 92.0~100.1°C

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -3.4° (c=1.0, メタノール)IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3031, 1765, 1737, 1612, 1284, 1211, 1127, 1039, 1013

【0146】・L-(3-シクロヘキシル)アラニン ベンジルエステル トシル酸塩(参考化合物3-8)

42

mp 157.1~161.7°C

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -2.2° (c=1.0, メタノール)IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 2931, 1754, 1287, 1124

【0147】・S-メチル-L-システイン ベンジルエステル トシル酸塩(参考化合物3-9)

mp 105.0~110.3°C

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -8.1° (c=1.0, メタノール)IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3093, 1748, 1523, 1218, 1178, 1125, 1038, 1013, 816, 736

【0148】・S-ベンジル-L-システイン ベンジルエステル トシル酸塩(参考化合物3-10)

mp 141.8~153.3°C

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -19.4° (c=1.0, メタノール)IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3027, 1756, 1613, 1542, 1453, 1277, 1244, 1221, 1161, 1128, 1107, 1069, 1034, 1009, 976, 817, 740

【0149】・S-ベンジル-DL-ペニシラミン ベンジルエステル 塩酸塩(参考化合物3-11)

IR (Film, cm<sup>-1</sup>) 3390, 2967, 1744, 1585, 1496, 1455, 1396, 1376, 1308, 1219

【0150】・N-メチル-L-アラニン ベンジルエステル 塩酸塩(参考化合物3-12)

mp 179.0~180.8°C

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -12.0° (c=1.0, メタノール)IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 2992, 2734, 2643, 2470, 1732, 1497, 1482, 1239, 1207

【0151】・4-アザ-DL-ロイシン エチルエステル 2トシル酸塩(参考化合物3-13)

mp 104~110°C

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3424, 2986, 1756, 1740, 1469, 1376, 1190, 1124, 1035, 1011, 815, 685

【0152】・D-フェニルアラニン ベンジルエステル トシル酸塩(参考化合物3-14)、参考化合物3-2のエナンチオマー

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +6.8° (c=1.0, メタノール)IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3033, 1741, 1609, 1206, 1129

【0153】・DL-ホモフェニルアラニン ベンジルエステル トシル酸塩(参考化合物3-15)

【0154】・2-アミノ-2-メチルプロピオン酸メチルエステル 塩酸塩(参考化合物3-16)

mp 186.0~186.5°C (分解)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 2960, 1748, 1596, 1522, 1468, 1438, 1388, 136

6, 1318, 1282, 1239, 1195, 1087

【0155】・1-アミノ-1-シクロプロパンカルボン酸 ベンジルエステル トシル酸塩 (参考化合物3-17)

mp 90~110°C (分解)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2938, 1746, 1215, 684

【0156】・1-アミノ-1-シクロペンタンカルボン酸 ベンジルエステル トシル酸塩 (参考化合物3-18)

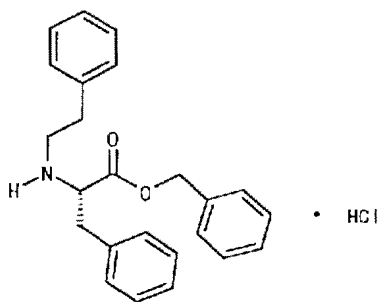
mp 175~189°C (分解)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2960, 2718, 1741, 1525, 1213, 1124, 1013

【0157】参考例4

N-フェネチル-L-フェニルアラニン ベンジルエステル 塩酸塩 (参考化合物4-1)

【化54】



【0158】L-フェニルアラニン ベンジルエステル トシル酸塩 (参考化合物3-2, 1.0 g) の無水ジメチルホルムアミド (18 ml) 溶液に、臭化フェネチル (0.49 ml)、無水炭酸カリウム (1.2 g) およびヨウ化ナトリウム (2.7 g) を加え、60~70°C に加熱しながら一晩攪拌する。冰冷下、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、得られる油状物をエーテルに溶解する。冰冷下、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 (4 ml) を加えて析出物を濾取し、標記化合物 (参考化合物4-1) 646 mg (45%) を結晶として得る。

【0159】(参考化合物4-1)

mp 142~159°C

$[\alpha]_D^{20} +10.7^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2578, 1748, 1554, 1230, 1183

【0160】参考例4と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

【0161】・N-イソアミル-DL-ホモフェニルアラニン ベンジルエステル (参考化合物4-2)

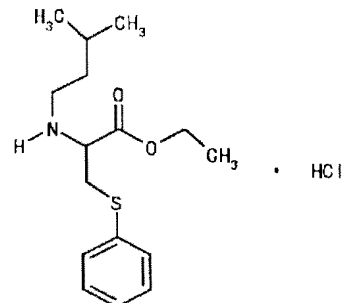
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2955, 1732, 149

7, 1455, 1167, 750, 698

【0162】参考例5

N-イソアミル-3-(フェニルチオ)-DL-アラニン エチルエステル塩酸塩 (参考化合物5-1)

【化55】



【0163】窒素雰囲気下、1 M ボラン-テトラヒドロフラン錯塩テトラヒドロフラン溶液 (4.85 ml) に冰冷しながらN-イソバレリル-3-(フェニルチオ)-DL-アラニン エチルエステル (1.0 g) の無水テトラヒドロフラン (3.2 ml) 溶液を滴下し、攪拌しながら1時間加熱還流する。冰冷下、反応液に3 N 塩化水素エタノール溶液 (2 ml) を加え、更に1時間加熱還流する。反応液を減圧濃縮後、5%炭酸水素ナトリウムを加えエーテルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、得られる油状物をエーテルに溶解する。冰冷下、4.6 N 塩化水素酢酸エチル溶液を加えて析出物を濾取し、標記化合物 (参考化合物5-1) 163 mg (15%) を結晶として得る。

【0164】(参考化合物5-1)

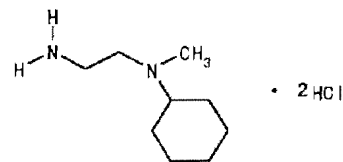
mp 113.0~115.5°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3459, 2963, 2660, 1747, 1737, 1560, 1472, 1330, 1254, 1213, 1033

【0165】参考例6

N-シクロヘキシル-N-メチルエチレンジアミン 2 塩酸塩 (参考化合物6-1)

【化56】



【0166】1) N-(t-ブトキシカルボニル)-2-ブromoエチルアミン (1.0 g) の無水ジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液に、N-メチルシクロヘキシルアミン (0.64 ml)、無水炭酸カリウム (0.9 g) およびヨウ化ナトリウム (2.0 g) を加え、室温で3日間攪拌する。反応液に水を加え、エーテルで抽

出する。有機層を10%炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、N-(t-ブトキシカルボニル)-N'-シクロヘキシル-N'-メチルエチレンジアミン 0.82 g (72%) を油状物として得る。

【0167】IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3360, 2929, 1715, 1494, 1452, 1365, 1250, 1172, 1050

【0168】2) 1) で得たN-(t-ブトキシカルボニル)-N'-シクロヘキシル-N'-メチルエチレンジアミン (793 mg) を4N塩化水素ジオキサン溶液 (20 ml) に溶解し、室温で一晩攪拌する。反応液を減圧濃縮し、残留物に酢酸エチルを加える。析出物を濾取し、標記化合物 (参考化合物6-1) 463 mg (65%) を結晶として得る。

【0169】(参考化合物6-1)

mp 197.0~198.3°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2859, 2603, 1601, 1521, 1472, 1454, 1339, 1016

【0170】参考例6と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

【0171】・N-メチル-N-フェニルエチレンジアミン 1塩酸塩 (参考化合物6-2)

mp 210.0~211.0°C (分解)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3012, 2466, 1601, 1512, 1495, 1414, 1347, 1196, 1170, 1110, 1027

【0172】・N-(2-アミノエチル) フタルイミド 30塩酸塩 (参考化合物6-3)

mp 250°C以上

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2909, 1708, 1507, 1428, 1396, 1361, 1324, 1072, 1045, 879, 718

【0173】・1-(2-アミノエチル)-4-メチルピペラジン 2塩酸塩 (参考化合物6-4)

mp 250°C以上

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2978, 1468, 1440, 1161, 1069, 1024, 975, 958, 793, 772

【0174】・1-シクロヘキシルピペラジン 2塩酸塩 (参考化合物6-5)

mp 250°C以上

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3487, 2932, 2679, 2578, 1434, 1397, 1315

【0175】・1-(カルボキシメチル) ピペラジン 2トリフルオロ酢酸塩 (参考化合物6-6)

mp 173~175°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2794, 1744, 166

4, 1196, 1133

【0176】・1-(トリフルオロアセチル) ピペラジン 塩酸塩 (参考化合物6-7)

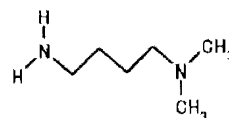
mp 120°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3524, 2937, 2753, 2480, 1716, 1699, 1457, 1216, 1189, 1182, 1169, 1151, 1130, 1022, 1013, 896, 754

【0177】参考例7

4-(ジメチルアミノ) ブチルアミン (参考化合物7-1)

【化57】



【0178】1) N-(ベンジルオキシカルボニル)-4-(メシロキシ) ブチルアミン (2.51 g) の無水ジメチルホルムアミド (28 ml) 溶液に、ジメチルアミン (12.5 ml)、無水炭酸カリウム (1.72 g) およびヨウ化ナトリウム (3.74 g) を加え、室温で一晩攪拌する。反応液に水を加え、エーテルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、N-(ベンジルオキシカルボニル)-4-(ジメチルアミノ) ブチルアミン 1.59 g (76%) を得る。

【0179】IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3331, 2942, 1715, 1536, 1455, 1260, 1037, 739, 698

【0180】2) 窒素雰囲気下、1) で得たN-(ベンジルオキシカルボニル)-4-(ジメチルアミノ) ブチルアミン (1.39 g) のエタノール (19 ml) 溶液に、20%水酸化パラジウムオンカーボン (200 mg) を加える。窒素雰囲気下、3日間攪拌する。セライト濾過により水酸化パラジウムオンカーボンを除去し、濾液を減圧濃縮し、標記化合物 (参考化合物7-1) 706 mg (定量的) を非晶性粉末として得る。

【0181】(参考化合物7-1)

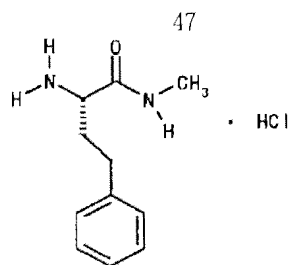
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3408, 2361, 1633, 1480

【0182】参考例8

(2S)-2-アミノ-N'-メチル-4-フェニル酪酸アミド 塩酸塩 (参考化合物8-1)

【化58】





【0183】1) 窒素雰囲気下、(2S)-2-(*t*-ブトキシカルボキサミド)-4-フェニル酪酸(400mg)、メチルアミン塩酸塩(193mg)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(193mg)を無水塩化メチレン(7ml)に懸濁したのち、氷冷下、*N*-メチルモルホリン(0.52ml)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(356mg)を順次加え、室温で一晩攪拌する。反応液を減圧濃縮し、得られる油状物に水を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物にヘキサンを加え、析出物を濾取し、(2S)-2-(*t*-ブトキシカルボキサミド)-*N*<sup>1</sup>-メチル-4-フェニル酪酸アミド 370mg(89%)を結晶として得る。

【0184】mp 102.8~104.7℃

$[\alpha]_D^{20} -2.8^\circ$  ( $c=0.49$ , クロロホルム)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3338, 2969, 1682, 1656, 1524, 1454, 1368, 1283, 1173

【0185】2) 1)で得た(2S)-2-(*t*-ブトキシカルボキサミド)-*N*<sup>1</sup>-メチル-4-フェニル酪酸アミド(332mg)の酢酸エチル(2ml)-クロロホルム(1ml)溶液に4.6*N*塩化水素酢酸エチル溶液(2ml)を加え、室温で1時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、残留物に酢酸エチルを加える。析出物を濾取し、標記化合物(参考化合物8-1)247mg(95%)を結晶として得る。

【0186】(参考化合物8-1)

mp 211.5~214.0℃

$[\alpha]_D^{20} +35.5^\circ$  ( $c=0.51$ , メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3346, 2861, 2005, 1658, 1570, 1523, 1500, 1420, 749, 702

【0187】参考例8と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

【0188】・(2S)-2-アミノ-*N*<sup>1</sup>-メチル-3-フェニルプロピオン酸アミド 塩酸塩(参考化合物8-2)

mp 197.0~199.6℃

$[\alpha]_D^{20} +64.5^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)

48

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3342, 2884, 2602, 1665, 1603, 1569, 1501, 1457, 1336, 1265, 1118

【0189】・(2S)-2-アミノ-*N*<sup>1</sup>, *N*<sup>1</sup>-ジメチル-3-フェニルプロピオン酸アミド 塩酸塩(参考化合物8-3)

mp 207.5~219.5℃(分解)

$[\alpha]_D^{20} +76.3^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3419, 3029, 1960, 1653, 1446, 1398, 1366, 1139, 1096, 1035, 767, 748, 700

【0190】・1-[ (2S)-2-アミノ-3-フェニルプロピオン] -4-メチルピペラジン 2塩酸塩(参考化合物8-4)

$[\alpha]_D^{20} +41.5^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3423, 2938, 1655, 1494, 1456, 1366, 1255, 1167

【0191】・(2S)-2-アミノ-*N*<sup>1</sup>-メチルプロピオン酸アミド 塩酸塩(参考化合物8-5)

mp 200~205℃(分解)

$[\alpha]_D^{20} +11.6^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3261, 2862, 2641, 1666, 1611, 1510, 1413, 1278, 1121, 1013, 701

【0192】・1-[ (2S)-2-アミノプロピオン] -4-メチルピペラジン 2塩酸塩(参考化合物8-6)

$[\alpha]_D^{20} +3.9^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)

【0193】・(2S)-2-アミノ-*N*<sup>1</sup>-ブチル-3-(4-ビフェニル)プロピオン酸アミド 塩酸塩(参考化合物8-7)

mp 167.5~170.0℃

$[\alpha]_D^{20} +52.9^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3331, 2955, 2643, 2587, 1659, 1601, 1568, 1486, 1259, 1166, 759, 696

【0194】・(2S)-2-アミノ-*N*<sup>1</sup>-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-フェニルプロピオン酸アミド 2塩酸塩(参考化合物8-8)

$[\alpha]_D^{20} +60.1^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3417, 3211, 2958, 1684, 1564, 1495, 1262, 1169, 750, 703

【0195】・2-(イソアミルアミノ)-*N*<sup>1</sup>-[2-(ジメチルアミノ)エチル]酢酸アミド 2塩酸塩(参考化合物8-9)

mp 154.5~157.5℃

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3228, 2958, 1676, 1570, 1468, 1443, 1277

【0196】・4-[(2S)-2-アミノプロピオニル] モルホリン 塩酸塩 (参考化合物8-10)

mp 250°C以上

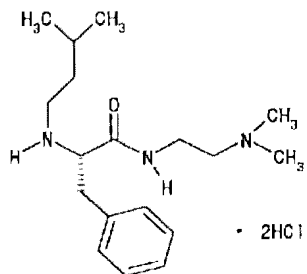
$[\alpha]_D^{20} +5.1^\circ$  (c=1.0, メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3007, 2787, 2719, 2626, 2580, 1645, 1517, 1480, 1380, 1271, 1246, 1114

【0197】参考例9

(2S)-2-(イソアミルアミノ)-N<sup>1</sup>-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-フェニルプロピオン酸アミド 2塩酸塩 (参考化合物9-1)

【化59】



【0198】(2S)-2-アミノ-N<sup>1</sup>-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-フェニルプロピオン酸アミド 2塩酸塩 (参考化合物8-8, 2.47g) およびイソ吉草酸アルデヒド (0.69g) のエタノール

(40ml) 溶液に、無水炭酸カリウム (3.32g) およびモレキュラシーブス3A (5g) を順次加え、室温で2時間攪拌する。さらにシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.55g) を加え、室温で2時間攪拌する。反応液に水を加えセライト濾過する。濾液を減圧濃縮し、残留物に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を10%炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、得られる油状物をエーテル (5ml) に溶解する。4.6N塩化水素酢酸エチル溶液 (4ml) を加えて析出物を濾取し、標記化合物 (参考化合物9-1) 0.40g (13%) を結晶として得る。

【0199】(参考化合物9-1)

mp 163.0~166.5°C

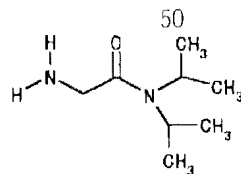
$[\alpha]_D^{20} +58.9^\circ$  (c=0.50, メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3496, 3394, 3211, 2964, 2805, 2681, 1666, 1565, 1453, 1387, 1278, 750, 703

【0200】参考例10

2-アミノ-N<sup>1</sup>, N<sup>1</sup>-ジイソプロピル酢酸アミド (参考化合物10-1)

【化60】



【0201】1) 窒素雰囲気下、N-(ベンジルオキシカルボニル)グリシン (7.0g)、ジイソプロピルアミン (6.6ml) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (4.52g) を無水塩化メチレン (84ml) に懸濁したのち、N-メチルモルホリン (5.5ml) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (9.62g) を順次加え、室温で一晩攪拌する。反応液を減圧濃縮し、得られる油状物に水を加え、クロロホルムで抽出する。有機層を10%炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-(ベンジルオキシカルボキサミド)-N<sup>1</sup>, N<sup>1</sup>-ジイソプロピル酢酸アミド 2.74g (28%) を得る。

【0202】IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3403, 2968, 1719, 1645, 1214, 1044, 698

【0203】2) 窒素雰囲気下、1) で得た2-(ベンジルオキシカルボキサミド)-N<sup>1</sup>, N<sup>1</sup>-ジイソプロピル酢酸アミド (2.61g) のエタノール (22ml) 溶液に、20%水酸化パラジウムオンカーボン (200mg) を加える。水素雰囲気下、2日間攪拌する。セライト濾過により水酸化パラジウムオンカーボンを除去し、濾液を減圧濃縮し、標記化合物 (参考化合物10-1) 0.92g (65%) を結晶として得る。

【0204】(参考化合物10-1)

mp 225~230°C (分解)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2971, 1652, 1456, 1326, 1213, 1135, 1038, 913, 885

【0205】参考例10と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

【0206】・2-アミノ-N<sup>1</sup>, N<sup>1</sup>-ジシクロヘキシル酢酸アミド (参考化合物10-2)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3422, 2932, 1645, 1480, 1446

【0207】・1-メチル-4-[(2S)-2-(フェネチルアミノ)プロピオニル]ピペラジン (参考化合物10-3)

$[\alpha]_D^{20} -9.0^\circ$  (c=0.98, メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2935, 2791, 1642, 1435, 1140

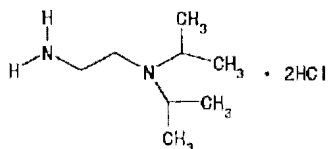
【0208】参考例11

N, N-ジイソプロピルエチレンジアミン 2塩酸塩

51

(参考化合物11-1)

【化61】



【0209】窒素雰囲気下、氷冷しながら水素化リチウムアルミニウム(408mg)を無水エーテル(13ml)に懸濁し、2-アミノ-N<sup>1</sup>, N<sup>1</sup>-ジイソプロピル酢酸アミド(参考化合物10-1、850mg)の無水テトラヒドロフラン(13ml)懸濁液を滴下する。室温で1時間攪拌する。氷冷下、反応液に含水(0.8ml)テトラヒドロフラン(2ml)溶液を滴下する。4N水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をクロロホルム(2ml)に溶解し、4.6N塩化水素酢酸エチル溶液(3ml)を加える。減圧濃縮後、イソプロピルエーテルを加え析出物を濾取すると、標記化合物(参考化合物11-1)734mg(63%)を結晶として得る。

【0210】(参考化合物11-1)

mp 145~150°C(分解)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) 2990, 1699, 1520, 1397

【0211】参考例11と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

【0212】・N, N-ジシクロヘキシルエチレンジアミン 2塩酸塩(参考化合物11-2)

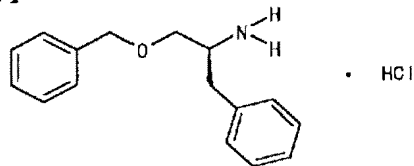
mp 72~80°C(分解)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) 3406, 2938, 1454, 1024, 988

【0213】参考例12

(1S)-1-ベンジル-2-(ベンジルオキシ)エチルアミン 塩酸塩(参考化合物12-1)

【化62】



【0214】(1S)-1-ベンジル-2-(ベンジルオキシ)-N-(t-ブトキシカルボニル)エチルアミン(205mg)を2.3N塩化水素メタノール溶液(3ml)に溶解し1時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、エーテルを加えて析出物を濾取すると、標記化合物(参考化合物12-1)143mg(99%)を結晶として得る。

52

【0215】(参考化合物12-1)

mp 155.3~156.4°C

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +34.7°(c=1.0, メタノール)IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) 2863, 1598, 1509, 1496, 1453, 1362, 1171, 1117, 1086, 739, 697

【0216】参考例12と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

【0217】・(1R)-1-ベンジル-2-(ベンジルオキシ)エチルアミン 塩酸塩(参考化合物12-2)、参考化合物12-1のエナンチオマー

mp 153.9~154.6°C

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -33.1°(c=1.0, メタノール)IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) 2862, 1598, 1509, 1496, 1453, 1362, 1171, 1116, 1086, 1074, 1060

【0218】・2-(ベンジルオキシ)エチルアミン 塩酸塩(参考化合物12-3)

mp 125~137°C

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) 2907, 2034, 1606, 1508, 1496, 1457, 1360, 1126, 1049, 1027, 1006, 735, 696

【0219】・(2S)-2-アミノ-4-ブタノリド

塩酸塩(参考化合物12-4)

【0220】・2-(メチルチオ)エチルアミン 塩酸塩(参考化合物12-5)

mp 139~145°C

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) 2963, 2597, 1579, 1466, 1139, 1082

【0221】・2-(フェニルチオ)エチルアミン 塩酸塩(参考化合物12-6)

mp 111.3~114.0°C

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) 2892, 2582, 1994, 1588, 1504, 1473, 1096, 897, 753, 697

【0222】・2-(フェニルジチオ)エチルアミン 塩酸塩(参考化合物12-7)

mp 130.0~132.0°C

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) 2977, 1600, 1475, 733, 686

【0223】・2-(ベンジルチオ)エチルアミン 塩酸塩(参考化合物12-8)

mp 118~120°C

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) 2670, 2575, 2440, 1960, 1586, 1490, 1452, 1096, 700

【0224】・2-メチル-2-(ベンジルチオ)プロピルアミン 塩酸塩(参考化合物12-9)

mp 113~116°C

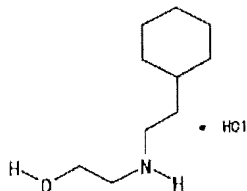
IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) 2934, 2612, 203

1, 1601, 1522, 1494, 1461, 1435, 1398, 1376, 1149, 784, 721, 698

【0225】参考例13

2-シクロヘキシル-N-(2-ヒドロキシエチル)エチルアミン 塩酸塩 (参考化合物13-1)

【化63】



【0226】2-アミノエタノール (1.9 ml) および臭化2-シクロヘキシルエチル (4.0 g) のエタノール (42 ml) 溶液に、無水炭酸カリウム (3.5 g) およびヨウ化ナトリウム (9.4 g) を加え、攪拌しながら17時間加熱還流する。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、エーテルで洗浄する。水層に4 N水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られる残留物を酢酸エチルに溶解し、氷冷下4 N塩化水素酢酸エチル溶液 (4 ml)、さらにエーテル (10 ml) を加え析出物を濾取すると、標記化合物 (参考化合物13-1) 2.2 g (51%) を結晶として得る。

【0227】(参考化合物13-1)

mp 158.5~160.2°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3316, 2922, 2856, 1560, 1467, 1454, 1407, 1351, 1084, 1058, 1049, 1001, 932

【0228】参考例13と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

【0229】N-(2-ヒドロキシエチル)イソアミルアミン 塩酸塩 (参考化合物13-2)

mp 150~162°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3376, 2961, 2471, 1595, 1472, 1369, 1075, 1004, 961, 775

【0230】N-(2-ヒドロキシエチル)イソブチルアミン (参考化合物13-3)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3311, 2955, 1465, 1388, 1367, 1243, 1215, 1115, 1057, 755

【0231】3,3-ジメチル-N-(2-ヒドロキシエチル)ブチルアミン 塩酸塩 (参考化合物13-4)

mp 115~133°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3386, 2960, 1751, 1593, 1478, 1368, 1248, 109

2, 1069, 997

【0232】N-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルペンチルアミン 塩酸塩 (参考化合物13-5)

mp 163.5~166.0°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3378, 2959, 2505, 2418, 1595, 1469, 1074

【0233】N-(2-ヒドロキシエチル)-3-ブチニルアミン 塩酸塩 (参考化合物13-6)

【0234】N-(3-ヒドロキシプロピル)イソアミルアミン (参考化合物13-7)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3281, 2955, 1468, 1367, 1116, 1072

【0235】N-(4-ヒドロキシブチル)イソアミルアミン (参考化合物13-8)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2955, 1470, 1367, 1115

【0236】N-[(1R)-2-ヒドロキシー-1-フェニルエチル]イソアミルアミン塩酸塩 (参考化合物13-9)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3350, 2958, 1587, 1458, 1076, 761, 703

【0237】N-[(1R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシエチル]イソアミルアミン塩酸塩 (参考化合物13-10)

mp 171~183°C

$[\alpha]_D^{20} +8.3^\circ$  (c=1.0, メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3321, 2961, 2468, 1604, 1568, 1456, 1055, 987, 747, 708

【0238】N-(2-ヒドロキシエチル)フェネチルアミン 塩酸塩 (参考化合物13-11)

mp 134.7~138.5°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3386, 2791, 2464, 1590, 1498, 1453, 1336, 1070, 1014, 743

【0239】N-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルフェネチルアミン 塩酸塩 (参考化合物13-12)

mp 148°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3283, 2956, 2784, 2461, 1516, 1451, 1082, 1063, 1008, 808

【0240】2-(4-ビフェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)エチルアミン (参考化合物13-13)

mp 82~87°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3029, 2925, 2887, 2825, 1488, 1126, 1098, 1071, 1048, 909, 870

【0241】4-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエ

チル) フェネチルアミン 塩酸塩 (参考化合物13-14)

mp 120°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3313, 2957, 2793, 1600, 1577, 1515, 1448, 1232, 1063, 826

【0242】・4-クロロ-N-(2-ヒドロキシエチル) フェネチルアミン 塩酸塩 (参考化合物13-15)

mp 125.0~126.0°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3312, 2960, 2793, 2462, 1591, 1536, 1495, 1453, 1411, 1080, 1016, 918, 825, 804

【0243】・N-(2-ヒドロキシエチル)-4-ニトロフェネチルアミン (参考化合物13-16)

mp 67.2~68.8°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3271, 2828, 1596, 1510, 1461, 1441, 1347, 1063, 1035, 941, 846, 724

【0244】・N-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシフェネチルアミン 塩酸塩 (参考化合物13-17)

mp 135°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3404, 2966, 2793, 2462, 1612, 1516, 1303, 1246, 1028, 833, 815

【0245】・N-(2-ヒドロキシエチル) ベンジルアミン 塩酸塩 (参考化合物13-18)

mp 95°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3374, 2940, 2795, 1579, 1458, 1072

【0246】・N-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェニルプロピルアミン 塩酸塩 (参考化合物13-19)

mp 97~103°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3382, 2957, 2789, 1454, 1069, 1023, 748, 699

【0247】・3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル) プロピルアミン 塩酸塩 (参考化合物13-20)

mp 78~84°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3364, 3277, 2949, 2751, 1599, 1511, 1446, 1222, 1075, 821

【0248】・3-(4-クロロフェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル) プロピルアミン 塩酸塩 (参考化合物13-21)

mp 107°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3422, 2966, 278

4, 1607, 1494, 1472, 1411, 1316, 1303, 1085, 1055, 930, 812

【0249】・N-(2-ヒドロキシエチル)-2-フェノキシエチルアミン 塩酸塩 (参考化合物13-22)

mp 131.8~133.9°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3355, 2959, 2744, 2534, 1927, 1599, 1500, 1072, 1036

10 【0250】・(E)-N-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェニル-2-プロピルアミン (参考化合物13-23)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3298, 2838, 1495, 1448, 1357, 1120, 1049, 969, 747, 693

【0251】・N-(3-ヒドロキシプロピル) フェネチルアミン 塩酸塩 (参考化合物13-24)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3358, 2950, 2786, 2489, 2427, 1738, 1605, 1498, 1456, 1250, 1100, 1063, 1006, 745, 697

20 【0252】・N-[(2RS)-2-ヒドロキシプロピル] フェネチルアミン 塩酸塩 (参考化合物13-25)

mp 153.5~155.4°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3420, 2972, 2798, 2523, 2450, 1590, 1497, 1456, 1404, 1282, 1147, 1076, 1052, 1020, 936, 744, 697

30 【0253】・N-イソアミルセリノール 塩酸塩 (参考化合物13-26)

mp 80~89°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3340, 2969, 1566, 1466, 1098, 1072, 1007, 968, 941, 777

【0254】・N-[2-(シクロヘキシル)エチル]-2-(メチルチオ)エチルアミン 塩酸塩 (参考化合物13-27)

mp 210~225°C (分解)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2920, 2783, 1450

【0255】・N-イソアミル-2-(メチルチオ)エチルアミン (参考化合物13-28)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3298, 2954, 1464, 1284, 1122, 957, 752

【0256】・2-(メチルチオ)-N-(フェネチル)エチルアミン 塩酸塩 (参考化合物13-29)

mp 222~228°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2944, 2774, 2447, 1476, 1450, 1430, 1090, 99

50 1, 889, 788, 743, 696

【0257】・N-イソアミル-2- (フェニルチオ) エチルアミン (参考化合物13-30)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3300, 2954, 1584, 1466, 1120, 740, 692

【0258】・N-フェネチル-2- (フェニルジチオ) エチルアミン 塩酸塩 (参考化合物13-31)

mp 149~160°C (分解)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2776, 1591, 1475, 739, 710

【0259】・2- (ベンジルチオ) -N- (フェネチル) エチルアミン 塩酸塩 (参考化合物13-32)

mp 150~155°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2935, 2767, 2452, 1584, 1494, 1452, 1241, 1029, 984, 780, 748, 698

【0260】・2- (ベンジルチオ) -2-メチル-N- (フェネチル) プロピルアミン 塩酸塩 (参考化合物13-33)

mp 157.4~159.5°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2956, 2708, 1590, 1571, 1496, 1470, 1460, 1420, 1372, 1291, 1146, 1064, 1030, 780, 748, 711, 697

【0261】・N- [4- (ベンジロキシ) フェネチル] -2- (ベンジルチオ) エチルアミン 塩酸塩 (参考化合物13-34)

mp 177~181°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3061, 3029, 2948, 2769, 1610, 1582, 1513, 1494, 1455, 1380, 1338, 1300, 1280, 1245, 1177, 1113, 1006

【0262】・2-シクロペンチル-N- (2-ヒドロキシエチル) エチルアミン 塩酸塩 (参考化合物13-35)

【0263】・2-シクロヘプチル-N- (2-ヒドロキシエチル) エチルアミン 塩酸塩 (参考化合物13-36)

mp 138.5~140.1°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3305, 2924, 2853, 1565, 1465

【0264】・2- (1-アダマンチル) -N- (2-ヒドロキシエチル) エチルアミン 塩酸塩 (参考化合物13-37)

mp 195~205°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3359, 2901, 2845, 1450, 1085

【0265】・N- (2-ヒドロキシエチル) -3-メチル-3-ブテニルアミン 塩酸塩 (参考化合物13-38)

mp 141~146°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3366, 2972, 2802, 1449, 1068, 893

【0266】・2-シクロヘキシル-N- (3-ヒドロキシプロピル) エチルアミン 塩酸塩 (参考化合物13-39)

mp 115°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3746, 3676, 3364, 2923, 2853, 2796, 2500, 2425, 1578, 1451

【0267】・2- (1-アダマンチル) -N- (2-ヒドロキシエチル) エチルアミン (参考化合物13-40)

mp 63.9~66.5°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3283, 3104, 2903, 2842, 1450, 1437, 1063, 853

【0268】・2- (1-アダマンチル) -N- [2- (メチルチオ) エチル] エチルアミン (参考化合物13-41)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2902, 2844, 1450

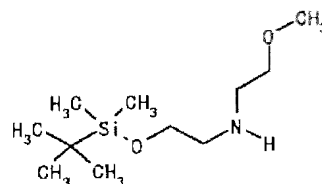
【0269】・2-シクロペンチル-N- [2- (メチルチオ) エチル] エチルアミン (参考化合物13-42)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3296, 2947, 2865, 1451, 1125

【0270】参考例14

N- [2- (t-ブチルジメチルシロキシ) エチル] -2-メトキシエチルアミン (参考化合物14-1)

【化64】



【0271】2-メトキシエチルアミン (14 ml) および臭化2- (t-ブチルジメチルシロキシ) エチル (7.00 g) のエタノール (65 ml) 溶液に、ヨウ化ナトリウム (14.48 g) を加え、攪拌しながら一晩加熱還流する。反応液を減圧濃縮し、残留物に水を加え、クロロホルムで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、標記化合物 (参考化合物14-1) 4.13 g (55%) を得る。

【0272】 (参考化合物14-1)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2930, 2858, 1464, 1254, 1109, 952, 835, 777

【0273】参考例14と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

59

【0274】・N-[2-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)エチル]-2-(4-ピリジル)エチルアミン(参考化合物14-2)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3308, 2930, 2856, 1602, 1465, 1414, 1254, 1088, 938, 836, 778

【0275】・2-ヒドロキシ-N-フェニルエチルアミン(参考化合物14-3)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3395, 3051, 3022, 1603, 1506, 1057

【0276】・N-(2-ヒドロキシアチル)-2-(2-ピリジル)エチルアミン 2塩酸塩(参考化合物14-4)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3385, 2760, 1619, 1470, 772

【0277】・N-[(1RS)-1-(ヒドロキシメチル)-2-フェノキシエチル]イソアミルアミン 塩酸塩(参考化合物14-5)

mp 91~110°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3213, 2962, 1601, 1567, 1499, 1471, 1450, 1252, 1078, 1045, 753

【0278】・N-[2-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)エチル]-2-(1-シクロヘキセニル)エチルアミン(参考化合物14-6)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2928, 2856, 1462, 1256, 1087, 836, 811, 777

【0279】・N-[2-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)エチル]-2-シクロプロピルエチルアミン(参考化合物14-7)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2928, 2857, 1463, 1256, 1098, 835, 776

【0280】・N-[2-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)エチル]-2-シクロブチルエチルアミン(参考化合物14-8)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3282, 2928, 2857, 1472, 1256, 1099, 835, 777

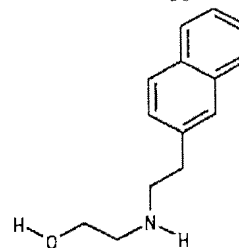
【0281】・2-[3,5-ジ(*t*-ブチル)-4-(メトキシメトキシ)フェニル]-N-(2-ヒドロキシアチル)エチルアミン(参考化合物14-9)

【0282】参考例15

N-(2-ヒドロキシアチル)-2-(2-ナフチル)エチルアミン(参考化合物15-1)

【化65】

60



【0283】窒素雰囲気下、氷冷しながら水素化アルミニウムリチウム(0.66g)を無水エーテル(10ml)に懸濁し、2-ヒドロキシ-N-(2-ナフチルアセチル)エチルアミン(2.00g)の無水テトラヒドロフラン(50ml)溶液を滴下する。室温で1時間攪拌後、1時間加熱還流する。氷冷下、反応液に含水テトラヒドロフラン溶液を滴下する。さらに4N水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(参考化合物15-1)0.45g(21%)を結晶として得る。

【0284】(参考化合物15-1)

mp 122~128°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3132, 2902, 2834, 1442, 1357, 1118, 1058, 930, 899, 857, 823, 754

【0285】参考例15と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

【0286】・N-[(1RS)-1-(ジメチルアミノ)メチル]-2-ヒドロキシアチル]フェネチルアミン(参考化合物15-2)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3300, 2941, 2820, 1635, 1603, 1496, 1455, 1264, 1128, 1043, 840, 750, 700

【0287】・N-[(2RS)-3-ヒドロキシー-2-メチルプロピル]フェネチルアミン塩酸塩(参考化合物15-3)

mp 67~78°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3381, 2964, 1560, 1457, 1241, 1105, 1041, 751, 700

【0288】・N-[(1RS)-1-(ヒドロキシメチル)-3-フェニルプロピル]イソアミルアミン 塩酸塩(参考化合物15-4)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3312, 3030, 2961, 2844, 1559, 1457, 1336, 998, 750, 699

【0289】・N-[(1RS)-1-(ヒドロキシメチル)-2-(フェニルチオ)エチル]イソアミルアミン 塩酸塩(参考化合物15-5)

mp 104~106°C

61

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3306, 2963, 2824, 1560, 1460, 1106, 1066, 999, 924, 738, 689

【0290】・(2RS)-2-(ベンジルチオ)-3-メチル-N-(フェネチル)ブチルアミン 塩酸塩 (参考化合物15-6)

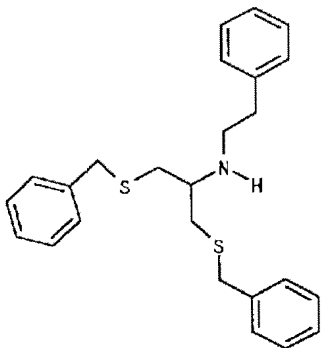
mp 79~88°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3062, 3028, 2963, 2693, 1602, 1558, 1494, 1454, 1388, 1368, 1336, 1288

【0291】参考例16

2-(ベンジルチオ)-1-(ベンジルチオメチル)-N-(フェネチル)エチルアミン (参考化合物16-1)

【化66】



【0292】1) 窒素雰囲気下、2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)-N-(フェネチル)エチルアミン 塩酸塩 (2.42 g) およびジイソプロピルエチルアミン (9.1 ml) の無水塩化メチレン (30 ml) 溶液に、氷-メタノール冷却下、塩化メタンスルホン (2.7 ml) の無水塩化メチレン (5 ml) 溶液を滴下し、そのまま20分間攪拌する。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を1N塩酸、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-メシル-2-(メシルオキシ)-1-[(メシルオキシ)メチル]-N-(フェネチル)エチルアミン 2.19 g (61%) を得る。

【0293】IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1357, 1175, 1146, 962, 830, 757

【0294】2) 窒素雰囲気下、水素化ナトリウム、油性 (60%) (636 mg) の無水メチルホルムアミド (14 ml) 懸濁液にベンジルメルカプタン (1.80 g) の無水ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液を滴下後、さらに1) で得たN-メシル-2-(メシルオキシ)-1-[(メシルオキシ)メチル]-N-(フェネチル)エチルアミン (2.07 g) の無水ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液を滴下する。室温で2時間攪拌したのち、反応液に水を加え、エーテルで抽出する。有

62

機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、1N塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-(ベンジルチオ)-1-

[(ベンジルチオ)メチル]-N-メシル-N-(フェネチル)エチルアミン 1.84 g (79%) を得る。

【0295】IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3026, 1497, 1453, 1330, 1144, 960, 768, 701

10 【0296】3) 窒素雰囲気下、2) で得た2-(ベンジルチオ)-1-[(ベンジルチオ)メチル]-N-メシル-N-(フェネチル)エチルアミン (1.34 g) の無水トルエン (5 ml) 溶液に、65%水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムリチウムトルエン溶液 (3.3 ml) を加え、一晩加熱還流する。氷冷下、反応液に2N水酸化ナトリウム水溶液を加え、エーテルで抽出する。有機層を2N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (参考化合物16-1) 0.80 g (71%) を得る。

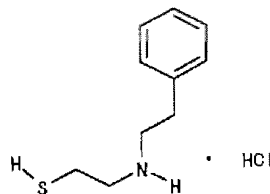
【0297】(参考化合物16-1)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3026, 2913, 1602, 1494, 1452, 1238, 1114, 1071, 1028, 752, 699

【0298】参考例17

N-(2-メルカプトエチル)フェネチルアミン 塩酸塩 (参考化合物17-1)

【化67】



【0299】1) 窒素雰囲気下、2-メチルチアゾリン (2.0 g) のクロロベンゼン (20 ml) 溶液に臭化フェネチル (5.4 ml) を加え、攪拌しながら6時間加熱還流する。氷冷下、反応液に水を加え、クロロホルムで洗浄する。

【0300】窒素雰囲気下、氷冷しながら水層に水酸化ナトリウム (1.6 g) の水溶液 (5 ml) を加え、10分間攪拌する。反応液に6N塩酸を加えて酸性としたのち、エーテルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮し、N-アセチル-N-(2-メルカプトエチル)フェネチルアミン 2.45 g (55%) を得る。

【0301】IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3447, 2933, 1637, 1477, 1420, 1364, 1291, 1243, 1204, 1150



【0302】2) 窒素雰囲気下、N-アセチル-N-(2-メルカプトエチル)フェニルアミン(500mg)の酢酸(5ml)溶液に濃塩酸(5ml)を加え、24時間加熱還流する。反応液を減圧濃縮後、10%炭酸ナトリウム水溶液を加える。液性の弱塩基性を確認して、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。4N塩化水素酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮する。エーテルを加え析出物を濾取すると、標記化合物(参考化合物17-1)244mg(50%)を結晶として得る。

【0303】(参考化合物17-1)

mp 163~171°C

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3028, 2944, 2770, 2433, 2361, 1589, 1454, 743, 696

【0304】参考例17と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

【0305】・2-シクロヘキシル-N-(2-メルカプトエチル)エチルアミン 塩酸塩(参考化合物17-2)

mp 205~230°C

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2924, 2787, 2610, 2499, 2433, 1589, 1478, 1452

【0306】・2-(1-アダマンチル)-N-(2-メルカプトエチル)エチルアミン 塩酸塩(参考化合物17-3)

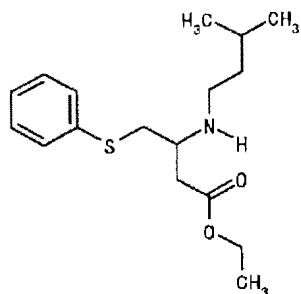
mp 250°C以上

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2906, 2844, 2785, 1453

【0307】参考例18

(3RS)-3-(イソアミルアミノ)-4-(フェニルチオ)酪酸 エチルエステル(参考化合物18-1)

【化68】



【0308】窒素雰囲気下、(E, Z)-4-(フェニルチオ)クロトン酸 エチルエステル(908mg)のエタノール(12ml)溶液にイソアミルアミン(0.32ml)を加え、攪拌しながら24時間加熱還流する。反応液を減圧濃縮し、得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、標記化合物(参考化合物18-1)360mg(50%)を得る。

【0309】(参考化合物18-1)

IR(Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2955, 1731, 1584, 1479, 1437, 1370, 1194

【0310】参考例18と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

【0311】・(2RS)-2-(イソアミルアミノ)メチル-3-(フェニルチオ)プロピオン酸 t-ブチルエステル(参考化合物18-2)

IR(Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3337, 2956, 1726, 1584, 1252, 1150

【0312】・(2RS)-2-(イソブチルアミノ)メチル-3-(フェニルチオ)プロピオン酸 t-ブチルエステル(参考化合物18-3)

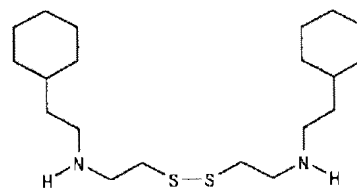
IR(Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3346, 2954, 1726, 1584, 1367, 1252, 1150

【0313】参考例19

ビス[2-[N-(2-シクロヘキシルエチル)アミノ]エチル]ジスルフィド(参考化合物19-1)

【化69】

20



【0314】1) チアゾリジン(605mg)のアセトニトリル(15ml)溶液にトリエチルアミン(0.81ml)及び2-シクロヘキシルエチルメタンスルホナート(1.0g)を加え、攪拌しながら一晩加熱還流する。反応液を減圧濃縮後、濃縮液に水を加え、エーテルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、N-(2-シクロヘキシルエチル)チアゾリジン594mg(61%)を得る。

【0315】IR(Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2920, 2849, 1308

【0316】2) N-(2-シクロヘキシルエチル)チアゾリジン(594mg)のメタノール(10ml)溶液に、室温で攪拌しながら、ヨウ素(378mg)のメタノール(5ml)溶液を滴下する。滴下後30分間、室温で攪拌する。反応液に4N水酸化ナトリウム水溶液(10ml)を加え、減圧濃縮する。濃縮液にクロロホルムを加え、抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、標記化合物(参考化合物19-1)571mg(51%)を得る。

【0317】参考例19と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

【0318】・ビス[2-[N-[2-(1-アダマン

50

チル) エチル] アミノ] エチル] ジスルフィド (参考化合物 19-2)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2899, 2844, 1450

【0319】・ビス [2-(N-フェネチルアミノ) エチル] ジスルフィド (参考化合物 19-3)

【0320】・ビス [2-[N-(2-シクロヘキシルエチル) アミノ] エチル] ジスルフィド 2ヨウ化水素酸塩 (参考化合物 19-4)

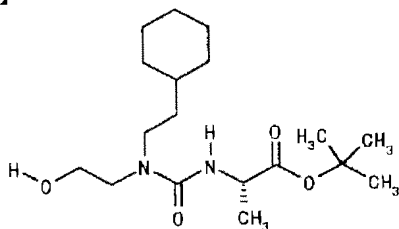
mp 225.5~229.0°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3442, 2921, 2851, 2800, 1566

【0321】実施例 1

(2S)-2-[3-(2-シクロヘキシルエチル)-3-(2-ヒドロキシエチル) ウレイド] プロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物 1-1)

【化 70】



【0322】窒素雰囲気下、L-アラニン t-ブチルエステル 塩酸塩 (787mg)、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (983mg) およびイミダゾール (295mg) にテトラヒドロフラン (11ml) を加え、室温で30分間攪拌する。反応液に、N-(2-ヒドロキシエチル)-2-シクロヘキシルエチルアミン塩酸塩 (参考化合物 13-1、900mg) を加え、1時間加熱還流する。氷冷下、反応液に5%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (化合物 1-1) 1.5g (定量的) を得る。

【0323】(化合物 1-1)

$[\alpha]_D^{20} -5.9^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3359, 2977, 2924, 2851, 1729, 1629, 1531, 1450, 1409, 1368, 1221, 1157, 1054

【0324】実施例 1 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

【0325】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド] プロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物 1-2)

$[\alpha]_D^{20} -9.6^\circ$  ( $c=0.97$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3342, 2977, 293

4, 1732, 1633, 1454, 1368, 1156

【0326】・(2R)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド] プロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物 1-3)

$[\alpha]_D^{20} +8.8^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3336, 2977, 2933, 1733, 1631, 1533, 1221, 1156

10 【0327】・(2S)-2-[3-(4-フルオロフェネチル)-3-(2-ヒドロキシエチル) ウレイド] プロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物 1-4)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3335, 2979, 2934, 1730, 1632, 1510, 1456, 1369, 1222, 1157

【0328】・(2S)-2-[3-(4-クロロフェネチル)-3-(2-ヒドロキシエチル) ウレイド] プロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物 1-5)

$[\alpha]_D^{20} -10.4^\circ$  ( $c=0.50$ , メタノール)

20 ル)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3338, 2979, 1732, 1632, 1530, 1492, 1454, 1407, 1368, 1306, 1221, 1156, 1091, 1058, 1016, 757

【0329】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-(4-ニトロフェネチル) ウレイド] プロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物 1-6)

$[\alpha]_D^{20} -8.0^\circ$  ( $c=0.50$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3340, 2979, 1732, 1633, 1519, 1368, 1346, 1156, 1058, 856, 750

【0330】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-(4-メトキシフェネチル) ウレイド] プロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物 1-7)

$[\alpha]_D^{20} -11.4^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3343, 2978, 2935, 1732, 1633, 1513, 1454, 1368, 1247, 1156, 1037

【0331】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-(4-メチルフェネチル) ウレイド] プロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物 1-8)

$[\alpha]_D^{20} +4.1^\circ$  ( $c=1.0$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3338, 2979, 2932, 1732, 1633, 1515, 1368, 1220, 1156, 1057, 755

【0332】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-(4-フェニルフェネチル) ウレイド] プロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物 1-9)

mp 91.4~94.4°C

$[\alpha]_D^{20} -9.8^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3282, 3074, 2975, 2940, 1741, 1628, 1559, 1366, 1272, 1219, 1151, 762

【0333】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-[2-(2-ピリジル)エチル]ウレイド]プロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物1-10)

$[\alpha]_D^{20} -4.9^\circ$  ( $c=0.23$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3328, 2978, 1734, 1634, 1595, 1533, 1476, 1456, 1368, 1220, 1156

【0334】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-[2-(2-ナフチル)エチル]ウレイド]プロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物1-11)

$[\alpha]_D^{20} -8.8^\circ$  ( $c=0.94$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3336, 2978, 2933, 1732, 1632, 1530, 1368, 1220, 1156, 750

【0335】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-(3-フェニルプロピル)ウレイド]プロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物1-12)

$[\alpha]_D^{20} -6.7^\circ$  ( $c=0.50$ , メタノール)  
IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3346, 2977, 2938, 1733, 1634, 1532, 1157, 1058, 751, 700

【0336】・(2S)-2-[3-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレイド]プロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物1-13)

$[\alpha]_D^{20} -5.9^\circ$  ( $c=0.50$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3337, 2979, 2935, 1732, 1632, 1510, 1369, 1221, 1157, 1058, 848, 757

【0337】・(2S)-2-[3-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレイド]プロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物1-14)

$[\alpha]_D^{20} -6.9^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3338, 2978, 2933, 1732, 1633, 1532, 1221, 1156, 1058, 848, 759

【0338】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-(3-フェニル-2-プロペニル)ウレイド]プロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物1-15)

$[\alpha]_D^{20} -5.0^\circ$  ( $c=0.98$ , クロロホルム)  
IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3335, 2978, 1732, 1632, 1532, 1368, 1223, 115

6, 1050, 969, 747

【0339】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-(2-フェノキシエチル)ウレイド]プロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物1-16)

$[\alpha]_D^{20} -8.0^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3368, 2978, 2877, 1732, 1633, 1600, 1498, 1242, 1158

【0340】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェニルウレイド]プロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物1-17)

mp 94.5~97.4°C  
 $[\alpha]_D^{20} +34.0^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)  
IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3452, 3284, 2978, 2939, 1728, 1642, 1594, 1526, 1452, 1367, 1235

【0341】・(2S)-2-[3-ベンジル-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレイド]プロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物1-18)

【0342】・(2S)-2-[3-(3-ブテニル)-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレイド]プロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物1-19)

$[\alpha]_D^{20} +6.4^\circ$  ( $c=0.99$ , クロロホルム)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3305, 2978, 2934, 1728, 1628, 1537, 1479, 1456, 1368, 1224, 1155, 1059

【0343】・2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]酢酸 t-ブチルエステル (化合物1-20)

mp 71.9~73.6°C  
IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3355, 2977, 2929, 1744, 1616, 1556, 1366, 1225

【0344】・2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチルウレイド]酢酸 t-ブチルエステル (化合物1-21)

mp 85.5~87.0°C  
IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3357, 3254, 2950, 1749, 1630, 1555, 1390, 1365, 1224, 1153, 1056, 983, 857, 775, 756, 572

【0345】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]酪酸 t-ブチルエステル (化合物1-22)

$[\alpha]_D^{20} -11.1^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3326, 2973, 2934, 1732, 1632, 1530, 1455, 1368, 1157

【0346】・(2RS)-3-(t-ブトキシ)-2

—[3—(2-ヒドロキシエチル)—3-フェネチルウレイド] プロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物1-23)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3367, 2974, 1736, 1633, 1519, 1367, 1158, 1054

【0347】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)—3-フェネチルウレイド]—2-フェニル酢酸 t-ブチルエステル (化合物1-24)

mp 87.5~88.8°C

$[\alpha]_D^{20} +48.0^\circ$  (c=1.0, メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3289, 2981, 1739, 1629, 1538, 1370, 1149

【0348】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)—3-メチルウレイド]—3-フェニルプロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物1-25)

$[\alpha]_D^{20} +26.3^\circ$  (c=0.50, クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3358, 2977, 2932, 1730, 1633, 1530, 1455, 1393, 1368, 1220, 1155, 1050, 742, 701

【0349】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)—3-イソアミルウレイド]—3-フェニルプロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物1-26)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3354, 2956, 1732, 1632, 1524, 1455, 1409, 1368, 1221, 1156

【0350】・(2S)-2-[3-(2-シクロヘキシルエチル)—3-(2-ヒドロキシエチル)ウレイド]—3-フェニルプロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物1-27)

$[\alpha]_D^{20} +21.9^\circ$  (c=0.95, クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3340, 2977, 2924, 1730, 1631, 1520, 1368, 1221, 1156, 1051, 755, 701

【0351】・3-[3-(2-ヒドロキシエチル)—3-フェネチルウレイド] プロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物1-28)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3348, 2976, 2932, 1725, 1629, 1535, 1367, 1157, 1061, 751, 701

【0352】・(2S)-2-[3-[(2RS)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]—3-フェネチルウレイド]—3-フェニルプロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物1-29)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3324, 2974, 1734, 1631, 1522, 1497, 1455, 1410, 1368, 1221, 1155, 1031, 98

7, 752, 701

【0353】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)—3-フェネチルウレイド]—3-フェニルプロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物1-30)

$[\alpha]_D^{20} -2.8^\circ$  (c=0.57, メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3365, 2977, 2932, 1728, 1632, 1523, 1368, 1155, 1049, 752, 701

【0354】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)—3-フェネチルウレイド]—4-メチル吉草酸 エチルエステル (化合物1-31)

$[\alpha]_D^{20} -12.2^\circ$  (c=1.0, メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3339, 2957, 1737, 1631, 1531, 1199

【0355】・(2S)-2-[3-(3-ヒドロキシプロピル)—3-フェネチルウレイド]—3-フェニルプロピオン酸 エチルエステル (化合物1-32)

$[\alpha]_D^{20} +16.9^\circ$  (c=0.96, クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3326, 2934, 1736, 1632, 1527, 1497, 1454, 1409, 1371, 1291, 1241, 1199, 1030, 751, 701

【0356】・(2S)-2-[3-[(2RS)-2-ヒドロキシプロピル]—3-フェネチルウレイド]—3-フェニルプロピオン酸 エチルエステル (化合物1-33)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3338, 2977, 1736, 1633, 1525, 1497, 1454, 1408, 1372, 1199, 1079, 1057, 1030, 752, 701

【0357】・(2RS)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)—3-フェネチルウレイド]—4-(メチルチオ)酪酸 メチルエステル (化合物1-34)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3339, 2919, 1740, 1632, 1528, 1206, 1048, 750, 701

【0358】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)—3-フェネチルウレイド]—3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸 フェニルエステル (化合物1-35)

$[\alpha]_D^{20} -3.5^\circ$  (c=0.53, クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3308, 1761, 1634, 1520, 1492, 1346, 1192, 1165, 751, 700

【0359】・(2S)-3-(4-クロロフェニル)—2-[3-(2-ヒドロキシエチル)—3-フェネチルウレイド] プロピオン酸 ベンジルエステル (化合物1-36)

71

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3367, 2935, 1739, 1631, 1528, 1493, 1454, 1176

【0360】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-イソアミルウレイド]-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸 ベンジルエステル (化合物1-37)

$[\alpha]_D^{20} -31.2^\circ$  ( $c=0.54$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3321, 2955, 1740, 1634, 1520, 1456, 1346, 1180

【0361】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-(2-ニトロ-4-ビフェニル)プロピオン酸 ベンジルエステル (化合物1-38)

$[\alpha]_D^{20} -14.5^\circ$  ( $c=0.61$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3339, 1738, 1633, 1530, 1358, 756, 700

【0362】・(2S)-3-[4-(ベンゼンスルホニル)-3-ニトロフェニル]-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]プロピオン酸 ベンジルエステル (化合物1-39)

$[\alpha]_D^{20} -9.2^\circ$  ( $c=0.53$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3338, 3028, 1740, 1636, 1545, 1161, 752

【0363】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-(2-ナフチル)プロピオン酸 ベンジルエステル (化合物1-40)

$[\alpha]_D^{20} -18.2^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3324, 1740, 1632, 1523, 1190, 1050

【0364】・(2R)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-(メチルチオ)プロピオン酸 ベンジルエステル (化合物1-41)

$[\alpha]_D^{20} -20.7^\circ$  ( $c=0.52$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3350, 2921, 1742, 1632, 1524, 1454, 1409, 1190, 1049, 752, 700

【0365】・(2R)-3-(ベンジルチオ)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]プロピオン酸 ベンジルエステル (化合物1-42)

$[\alpha]_D^{20} -38.0^\circ$  ( $c=0.53$ , メタノール)

72

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3354, 3027, 2926, 1741, 1632, 1523, 1454, 1410, 1309, 1186, 1048, 750, 699

【0366】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-フェニルプロピオン酸 ベンジルエステル (化合物1-43)

$[\alpha]_D^{20} -14.4^\circ$  ( $c=0.96$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3327, 3028, 2934, 1740, 1632, 1526, 749, 699

【0367】・(2R)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-フェニルプロピオン酸 ベンジルエステル (化合物1-44)、化合物1-43のエナンチオマー

$[\alpha]_D^{20} +16.1^\circ$  ( $c=0.51$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3328, 2933, 1740, 1630, 1528, 1178, 1048, 747, 699

【0368】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-(4-イソプロポキシフェニル)プロピオン酸 ベンジルエステル (化合物1-45)

$[\alpha]_D^{20} -18.7^\circ$  ( $c=0.50$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3344, 2975, 1739, 1632, 1509, 1242, 1184, 1120, 955, 751, 700

【0369】・(2S)-2-[3-[(1RS)-1-(ジメチルアミノ)メチル]-2-ヒドロキシエチル]-3-フェネチルウレイド]-3-フェニルプロピオン酸 ベンジルエステル (化合物1-46)

$[\alpha]_D^{20} -14.1^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3378, 2945, 1739, 1634, 1455, 1187

【0370】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-イソアミルウレイド]-3-フェニルプロピオン酸 ベンジルエステル (化合物1-47)

$[\alpha]_D^{20} -19.2^\circ$  ( $c=1.0$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3341, 2955, 2870, 1740, 1631, 1527, 1189, 1051, 753, 699

【0371】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-イソアミルウレイド]-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸 ベンジルエステル (化合物1-48)

$[\alpha]_D^{20} -19.5^\circ$  ( $c=0.55$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3336, 2956, 174

1, 1632, 1585, 1249, 1179, 1110, 755, 699

【0372】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-イソアミルウレイド]-2-フェニル酢酸 ベンジルエステル (化合物1-49)

mp 77.5~79.6°C

$[\alpha]_D^{20} +33.7^\circ$  (c=0.50, クロロホルム)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3228, 2952, 1745, 1705, 1631, 1560, 1455, 1370, 1239, 1180, 1163

【0373】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-イソアミルウレイド]-4-メチル吉草酸 ベンジルエステル (化合物1-50)

$[\alpha]_D^{20} -22.9^\circ$  (c=0.97, クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3325, 2956, 1742, 1634, 1538, 1170, 1051, 752, 697

【0374】・2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-イソアミルウレイド] 酢酸 ベンジルエステル (化合物1-51)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3353, 2955, 1747, 1633, 1537, 1188, 1049, 754, 698

【0375】・(2S)-3-シクロヘキシル-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-イソアミルウレイド] プロピオン酸 ベンジルエステル (化合物1-52)

$[\alpha]_D^{20} -21.8^\circ$  (c=0.52, クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3307, 2924, 1742, 1631, 1531, 1449, 1169, 1051

【0376】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-イソアミルウレイド]-3-(4-イミダゾリル) プロピオン酸 ベンジルエステル (化合物1-53)

$[\alpha]_D^{20} -9.5^\circ$  (c=0.53, クロロホルム)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3198, 2955, 1742, 1630, 1532, 1174, 1051, 754, 698

【0377】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-イソアミルウレイド]-5-(3-トシルグアニジノ) 吉草酸 ベンジルエステル (化合物1-54)

$[\alpha]_D^{20} +1.6^\circ$  (c=0.51, クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3336, 2954, 173

8, 1626, 1548, 1261, 1170, 1132, 1082, 815, 753

【0378】・(2S)-2-[3-[4-(ベンジルオキシ)フェネチル]-3-[2-(ベンジルチオ)エチル]ウレイド] プロピオン酸 ベンジルエステル (化合物1-55)

$[\alpha]_D^{20} -8.4^\circ$  (c=0.98, クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3350, 3062, 3030, 2934, 1740, 1641, 1583, 1511, 1453, 1401, 1300, 1239, 1191, 1025

【0379】・(2S)-2-[3-[2-(ベンジルチオ)-2-メチルプロピル]-3-フェネチルウレイド] プロピオン酸 ベンジルエステル (化合物1-56)

$[\alpha]_D^{20} -9.8^\circ$  (c=0.52, メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3348, 3028, 2962, 1741, 1639, 1521, 1453, 1385, 1364, 1305, 1264, 1188, 1089, 1070, 1029, 1004, 967, 912, 749, 698

【0380】・(2S)-2-[3-[(2RS)-2-(ベンジルチオ)-3-メチルブチル]-3-フェネチルウレイド] プロピオン酸 ベンジルエステル (化合物1-57)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3359, 3062, 3027, 2958, 1740, 1646, 1603, 1522, 1453, 1402, 1383, 1364, 1306, 1168

【0381】・(2RS)-3-(ベンジルチオ)-2-[3-[2-(ベンジルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-3-メチル酪酸 ベンジルエステル (化合物1-58)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3378, 3061, 3028, 2966, 2930, 1736, 1656, 1602, 1495, 1454, 1367, 1320, 1189

【0382】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-フェニルプロピオン酸 フェニルエステル (化合物1-59)

$[\alpha]_D^{20} -3.8^\circ$  (c=0.30, クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3334, 1760, 1633, 1527, 1493, 1454, 1408, 1367, 1192, 1047, 751, 700

【0383】・(2S)-3-(4-フルオロフェニル)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド] プロピオン酸 フェニルエステル (化合物1-60)

$[\alpha]_D^{20} -4.1^\circ$  ( $c=0.31$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3305, 2932, 1762, 1632, 1510, 1223, 1192, 1163, 751, 701

【0384】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸 フェニルエステル (化合物1-61)

$[\alpha]_D^{20} -4.6^\circ$  ( $c=0.33$ , クロロホルム) 10

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3409, 1757, 1630, 1516, 1493, 1454, 1411, 1368, 1191, 1047, 831, 751, 701

【0385】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸 フェニルエステル (化合物1-62)

mp 91.2~94.0°C

$[\alpha]_D^{20} -4.9^\circ$  ( $c=1.0$ , クロロホルム) 20  
IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3310, 2935, 1761, 1633, 1513, 1249, 1192, 1164, 701

【0386】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-(2-チエニル)プロピオン酸 フェニルエステル (化合物1-63)

$[\alpha]_D^{20} -9.4^\circ$  ( $c=0.66$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3323, 1761, 1633, 1523, 1492, 1192, 1046, 750, 700 30

【0387】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-(2-ナフチル)プロピオン酸 フェニルエステル (化合物1-64)

$[\alpha]_D^{20} -8.6^\circ$  ( $c=0.54$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3312, 2931, 1760, 1634, 1524, 1493, 1192, 1164, 750 40

【0388】・(2S)-3-(4-ビフェニリル)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]プロピオン酸 フェニルエステル (化合物1-65)

$[\alpha]_D^{20} -22.3^\circ$  ( $c=0.55$ , ジメチルスルホキシド)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3305, 2930, 1763, 1633, 1520, 1487, 1192, 1164, 759, 699

【0389】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-イソアミルウレイド]-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸 フェニルエステル (化合物1-66)

$[\alpha]_D^{20} -6.1^\circ$  ( $c=0.54$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3306, 2956, 1761, 1633, 1520, 1492, 1346, 1192, 1165, 753

【0390】・(2S)-3-(4-ビフェニリル)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-イソアミルウレイド]プロピオン酸 フェニルエステル (化合物1-67)

$[\alpha]_D^{20} -2.3^\circ$  ( $c=0.98$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3306, 2955, 1763, 1633, 1519, 1487, 1192, 1164, 760, 698

【0391】・(2S)-2-[3-フェネチル-3-(2-(フェニルジチオ)エチル)ウレイド]-3-フェニルプロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物1-68)

$[\alpha]_D^{20} -7.5^\circ$  ( $c=0.32$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3369, 2977, 1729, 1649, 1512, 1155, 741, 700

【0392】・(2S)-2-[3-(2-メルカプトエチル)-3-フェネチルウレイド]-4-ブタノリド (化合物1-69)

【0393】・(2S)-2-[3-[2-(メチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-3-フェニルプロピオン酸 エチルエステル (化合物1-70)

$[\alpha]_D^{20} -12.3^\circ$  ( $c=0.32$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3368, 2980, 2919, 1736, 1644, 1514, 1454, 1405, 1369, 1195, 1092, 1029, 752, 701

【0394】・(2R)-3-(ベンジルチオ)-2-[3-[2-(ベンジルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]プロピオン酸 ベンジルエステル (化合物1-71)

$[\alpha]_D^{20} -38.1^\circ$  ( $c=0.50$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3027, 2920, 1740, 1649, 1495, 1453, 1190, 753, 700

【0395】・(2S)-2-[3-[2-(ベンジルチオ)-1-[(ベンジルチオ)メチル]エチル]-3-フェネチルウレイド]-3-フェニルプロピオン酸 ベンジルエステル (化合物1-72)

77

$[\alpha]_D^{20} + 2.4^\circ$  ( $c=0.51$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3027, 1737, 1650, 1495, 1454, 1346, 1257, 1191, 753, 700

【0396】・(2S)-6-(ベンジルオキシカルボキサミド)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-イソアミルウレイド]ヘキサノ酸 ベンジルエステル (化合物1-73)

$[\alpha]_D^{20} - 14.9^\circ$  ( $c=0.47$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3319, 2953, 1712, 1633, 1531, 1455, 1410, 1367, 1256, 1174, 1052

【0397】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]プロピオン酸 ベンジルエステル (化合物1-74)

$[\alpha]_D^{20} + 3.2^\circ$  ( $c=0.51$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3324, 1740, 1632, 1511, 1241, 1026

【0398】・2-[3-(2-シクロヘキシルエチル)-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレイド]酢酸 t-ブチルエステル (化合物1-75)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3354, 2977, 2924, 2851, 1743, 1632, 1536, 1368, 1221, 1157, 754

【0399】・(2S)-2-[3-(2-シクロペンチルエチル)-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレイド]プロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物1-76)

【0400】・(2S)-2-[3-(2-シクロヘプチルエチル)-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレイド]プロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物1-77)

$[\alpha]_D^{20} - 5.2^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3350, 2977, 2922, 2854, 1738, 1633, 1531, 1455

【0401】・(2S)-2-[3-[2-(1-アダマンチル)エチル]-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレイド]プロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物1-78)

$[\alpha]_D^{20} - 3.5^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3340, 2978, 2902, 2847, 1732, 1633, 1530, 1451, 1218, 1156

【0402】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-(3-メチル-3-ブテニル)ウレイド]プロピオン酸 エチルエステル (化合物1-79)

78

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3344, 2980, 2937, 1734, 1634, 1533, 1204, 1060, 889

【0403】・(2S)-3-(4-ビフェニル)-2-[3-[(1R)-1-(エトキシカルボニルメチル)-2-(フェニルチオ)エチル]-3-イソアミルウレイド]プロピオン酸 フェニルエステル (化合物1-80)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3451, 2956, 1760, 1730, 1650, 1591, 1488, 1368, 1300, 1196, 1026

【0404】・(2S)-2-[3-[2-(メチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]プロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物1-81)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3354, 3026, 2978, 2919, 1732, 1634, 1520, 1215, 1155

【0405】・2-[3-(2-シクロヘキシルエチル)-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレイド]-2-メチルプロピオン酸 メチルエステル (化合物1-82)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3306, 2985, 2923, 2851, 1741, 1632, 1536, 1284, 1152, 1054, 756

【0406】・1-[3-(2-シクロヘキシルエチル)-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレイド]-1-シクロプロパンカルボン酸 ベンジルエステル (化合物1-83)

mp 101~108°C

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3403, 3345, 2919, 2850, 1731, 1614, 1527, 1275, 1166, 1036, 748, 705

【0407】・1-[3-(2-シクロヘキシルエチル)-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレイド]-1-シクロペンタンカルボン酸 ベンジルエステル (化合物1-84)

【0408】mp 66.7~68.5°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3220, 2926, 1785, 1624, 1560, 1475, 1448, 1412, 1274, 1249, 1077, 732

【0409】・(2S)-2-[3-(2-シクロヘキシルエチル)-3-(3-ヒドロキシプロピル)ウレイド]プロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物1-85)

$[\alpha]_D^{20} - 5.7^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3326, 2977, 2923, 2851, 1737, 1632, 1536, 1450, 1368, 1304, 1218, 1157

【0410】・(2R)-2-[3-(2-シクロヘキシルエチル)-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレイド]



ド] プロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物1-86)

$[\alpha]_D^{20} +6.3^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3340, 2977, 2923, 1732, 1632, 1531, 1449, 1368, 1157

【0411】・2-[3-[2-(1-アダマンチル)エチル]-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレイド] 酢酸 t-ブチルエステル (化合物1-87)

mp 120.0~120.5°C  
IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3289, 2901, 2843, 1751, 1630, 1567, 1223, 1155

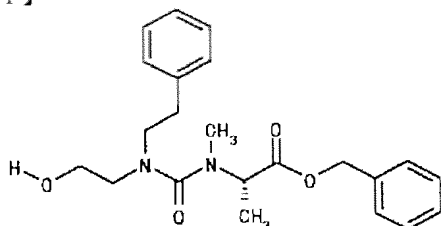
【0412】・(2S)-2-[3-[2-[3,5-ジ(t-ブチル)-4-(メトキシメトキシ)フェニル]エチル]-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレイド] プロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物1-88)

$[\alpha]_D^{20} -16.2^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3347, 2958, 1731, 1630, 1530, 1452, 1260, 1164

#### 【0413】実施例2

(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル-3-フェネチルウレイド] プロピオン酸 ベンジルエステル (化合物2-1)

#### 【化71】



【0414】窒素雰囲気下、トリホスゲン (5.5 g) の四塩化炭素 (20 ml) 溶液に氷-メタノールで冷却しながら、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (3.5 ml) を加える。N-メチル-L-アラニン ベンジルエステル 塩酸塩 (参考化合物3-12、2.10 g) から得られる遊離塩基の四塩化炭素 (5 ml) 溶液を、-5°Cに保ちながら滴下し、滴下後30分間攪拌する。反応液に、N-(2-ヒドロキシエチル)フェネチルアミン塩酸塩 (参考化合物13-11、5.5 g) から得られる遊離塩基の四塩化炭素 (5 ml) 溶液を加え、室温で30分間攪拌したのち、1.5時間加熱還流する。氷冷下、反応液に10%炭酸水素ナトリウム水溶液を加えエーテルで抽出する。有機層を10%クエン酸水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、標記化合物 (化合物

2-1) 2.74 g (78%) を得る。

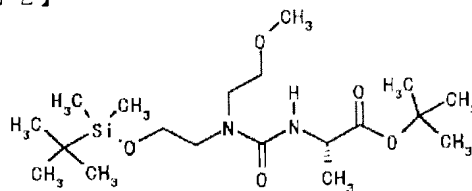
#### 【0415】(化合物2-1)

$[\alpha]_D^{20} -19.3^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3410, 3062, 3027, 2941, 1740, 1620, 1454, 1164, 1089

#### 【0416】実施例3

(2S)-2-[3-[2-(t-ブチルジメチルシロキシ)エチル]-3-(2-メトキシエチル)ウレイド] プロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物3-1)

#### 【化72】



【0417】窒素雰囲気下、L-アラニン t-ブチルエステル 塩酸塩 (1.70 g)、1,1'-カルボニルジイミダゾール (1.54 g) およびイミダゾール (0.47 g) を無水テトラヒドロフラン (11 ml) に懸濁し、室温で30分間攪拌する。反応液に、N-[2-(t-ブチルジメチルシロキシ)エチル]-2-メトキシエチルアミン (参考化合物14-1、1.77 g) の無水テトラヒドロフラン (6 ml) 溶液を加え、1時間加熱還流する。放冷後、反応液を減圧濃縮し、得られる油状物に水を加え、エーテルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、標記化合物 (化合物3-1) 2.91 g (95%) を得る。

#### 【0418】(化合物3-1)

$[\alpha]_D^{20} +6.3^\circ$  ( $c=1.1$ , クロロホルム)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3348, 2931, 2858, 1737, 1650, 1530, 1462, 1368, 1225, 1159, 1117, 838, 779

【0419】実施例3と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

【0420】・(2S)-2-[3-[2-(t-ブチルジメチルシロキシ)エチル]-3-[2-(4-ピリジル)エチル]ウレイド] プロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物3-2)

【0421】・(2S)-2-[3-[2-(t-ブチルジメチルシロキシ)エチル]-3-[2-(1-シクロヘキセニル)エチル]ウレイド] プロピオン酸 エチルエステル (化合物3-3)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3361, 2929, 2857, 1737, 1634, 1532, 1472, 1373, 1253, 1185, 1104, 836, 778

【0422】・(2S)-2-[3-[2-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)エチル]-3-(2-メトキシエチル)ウレイド]プロピオン酸 *t*-ブチルエステル(化合物3-4)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3358, 2930, 2857, 1736, 1644, 1525, 1472, 1368, 1256, 1221, 1158, 1104, 837

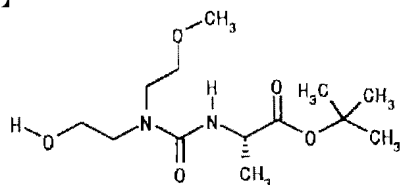
【0423】・(2S)-2-[3-[2-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)エチル]-3-(2-シクロブチルエチル)ウレイド]プロピオン酸 *t*-ブチルエステル(化合物3-5)

$[\alpha]_D^{20}$  -4.3° ( $c=1.1$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3359, 2930, 2857, 1736, 1644, 1524, 1472, 1392, 1368, 1255, 1220, 1158, 1104, 1063, 928, 837, 778

#### 【0424】実施例4

(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-(2-メトキシエチル)ウレイド]プロピオン酸 *t*-ブチルエステル(化合物4-1)

【化73】



【0425】窒素雰囲気下、(2S)-2-[3-[2-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)エチル]-3-(2-メトキシエチル)ウレイド]プロピオン酸 *t*-ブチルエステル(化合物3-1、2.79g)を無水テトラヒドロフラン(11ml)に溶解し、室温で攪拌しながら、フッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム(7.3ml)を加え、1時間攪拌する。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、標記化合物(化合物4-1)2.14g(定量的)を得る。

【0426】(化合物4-1)

$[\alpha]_D^{20}$  -2.0° ( $c=1.0$ , クロロホルム)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3334, 2979, 2933, 1732, 1633, 1537, 1455, 1405, 1368, 1159, 1118, 1057, 756

【0427】実施例4と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

【0428】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-[2-(4-ピリジル)エチル]ウレイド]プロピオン酸 *t*-ブチルエステル(化合物4-2)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3338, 2978, 173

2, 1634, 1606, 1532, 1368, 1222, 1155, 1058, 848, 810, 758

【0429】・(2S)-2-[3-[2-(1-シクロヘキセニル)エチル]-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレイド]プロピオン酸 エチルエステル(化合物4-3)

$[\alpha]_D^{20}$  -7.5° ( $c=0.53$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3338, 2980, 2928, 1738, 1632, 1531, 1449, 1408, 1183, 1058

【0430】・(2S)-2-[3-(2-シクロブチルエチル)-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレイド]プロピオン酸 *t*-ブチルエステル(化合物4-4)

$[\alpha]_D^{20}$  -8.2° ( $c=1.0$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3342, 2979, 2933, 1732, 1632, 1530, 1456, 1368, 1223, 1158, 1056, 756

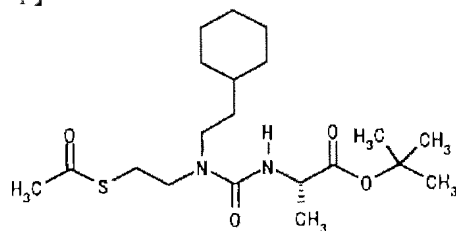
【0431】・(2S)-2-[3-(2-シクロブチルエチル)-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレイド]プロピオン酸 *t*-ブチルエステル(化合物4-5)

$[\alpha]_D^{20}$  -7.2° ( $c=0.54$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3339, 2974, 1732, 1633, 1532, 1455, 1368, 1222, 1158, 1055, 756

#### 【0432】実施例5

(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロヘキシルエチル)ウレイド]プロピオン酸 *t*-ブチルエステル(化合物5-1)

【化74】



【0433】窒素雰囲気下、(2S)-2-[3-(2-シクロヘキシルエチル)-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレイド]プロピオン酸 *t*-ブチルエステル(化合物1-1、1.0g)およびトリフェニルホスフィン(1.5g)に無水テトラヒドロフラン(6ml)を加え、塩-氷冷却下で30分間攪拌する。液温を5°Cに保ちながらアゾジカルボン酸ジイソプロピルエステル(1.2ml)を滴下したのち、チオ酢酸(0.4ml)を20分間かけて滴下する。20分間攪拌したのち、反応液に10%炭酸水素ナトリウム水溶液(30ml)を加え、エーテルで抽出する。有機層を10%炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物

をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、標記化合物（化合物5-1）を得る。

【0434】実施例5と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

【0435】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]プロピオン酸 t-ブチルエステル（化合物5-2）

$[\alpha]_D^{20} -4.1^\circ$  (c=0.52, メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2928, 1735, 1680, 1650, 1368, 1216, 1154

【0436】・(2R)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]プロピオン酸 t-ブチルエステル（化合物5-3）、化合物5-2のエナンチオマー

【0437】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(4-フルオロフェネチル)ウレイド]プロピオン酸 t-ブチルエステル（化合物5-4）

$[\alpha]_D^{20} +5.2^\circ$  (c=0.99, クロロホルム)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2980, 1732, 1681, 1642, 1510, 1368, 1220, 1155, 1110

【0438】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(4-クロロフェネチル)ウレイド]プロピオン酸 t-ブチルエステル（化合物5-5）

【0439】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(4-ニトロフェネチル)ウレイド]プロピオン酸 t-ブチルエステル（化合物5-6）

【0440】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(4-メトキシフェネチル)ウレイド]プロピオン酸 t-ブチルエステル（化合物5-7）

【0441】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(4-メチルフェネチル)ウレイド]プロピオン酸 t-ブチルエステル（化合物5-8）

【0442】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(4-フェニルフェネチル)ウレイド]プロピオン酸 t-ブチルエステル（化合物5-9）

【0443】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-[2-(2-ピリジル)エチル]ウレイド]プロピオン酸 t-ブチルエステル（化合物5-10）

$[\alpha]_D^{20} -1.7^\circ$  (c=0.58, メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3390, 2978, 1732, 1683, 1651, 1531, 1437, 136

7, 1216, 1154, 1119, 722, 542

【0444】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-[2-(2-ナフチル)エチル]ウレイド]プロピオン酸 t-ブチルエステル（化合物5-11）

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3383, 2981, 1737, 1682, 1641, 1530, 1368, 1255, 1155

【0445】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(3-フェニルプロピル)ウレイド]プロピオン酸 t-ブチルエステル（化合物5-12）

$[\alpha]_D^{20} +10.1^\circ$  (c=0.51, クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3385, 2979, 2935, 1735, 1683, 1644, 1529, 1255, 1217, 1155, 752, 700

【0446】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]ウレイド]プロピオン酸 t-ブチルエステル（化合物5-13）

【0447】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]ウレイド]プロピオン酸 t-ブチルエステル（化合物5-14）

【0448】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(3-フェニル-2-プロペニル)ウレイド]プロピオン酸 t-ブチルエステル（化合物5-15）

【0449】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-フェノキシエチル)ウレイド]プロピオン酸 t-ブチルエステル（化合物5-16）

$[\alpha]_D^{20} +2.2^\circ$  (c=1.0, メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3379, 2979, 2935, 1735, 1682, 1654, 1600, 1529, 1498, 1243, 1155, 1110

【0450】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェニルウレイド]プロピオン酸 t-ブチルエステル（化合物5-17）

$[\alpha]_D^{20} +19.9^\circ$  (c=0.98, メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3419, 2979, 2934, 1732, 1692, 1666, 1596, 1495, 1453, 1259, 1227, 1157, 1110

【0451】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-ベンジルウレイド]プロピオン酸 t-ブチルエステル（化合物5-18）

【0452】・(2S)-2-[3-[2-(アセチル

10

20

30

40

50

チオ) エチル] -3-(3-ブチニル) ウレイド] プロ  
ピオン酸 t-ブチルエステル (化合物5-19)

【0453】・2-[3-[2-(アセチルチオ) エチ  
ル] -3-フェネチルウレイド] 酢酸 t-ブチルエステ  
ル (化合物5-20)

【0454】・2-[3-[2-(アセチルチオ) エチ  
ル] -3-メチルウレイド] 酢酸 t-ブチルエステル  
(化合物5-21)

【0455】・(2S)-2-[3-[2-(アセチル  
チオ) エチル] -3-フェネチルウレイド] 酢酸 t-  
ブチルエステル (化合物5-22)

$[\alpha]_D^{20} -7.1^\circ$  (c=1.0, メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3390, 2974, 293  
4, 1732, 1682, 1651, 1525, 145  
5, 1367, 1255, 1153

【0456】・(2RS)-2-[3-[2-(アセチ  
ルチオ) エチル] -3-フェネチルウレイド] -3-  
(t-ブトキシ) プロピオン酸 t-ブチルエステル  
(化合物5-23)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2975, 1738, 169  
1, 1653, 1509, 1366, 1251, 115  
5, 1098

【0457】・(2S)-2-[3-[2-(アセチル  
チオ) エチル] -3-フェネチルウレイド] -2-フェ  
ニル酢酸 t-ブチルエステル (化合物5-24)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3391, 2978, 173  
4, 1685, 1652, 1497, 1368, 120  
8, 1152, 700

【0458】・(2S)-2-[3-[2-(アセチル  
チオ) エチル] -3-メチルウレイド] -3-フェニル  
プロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物5-25)

【0459】・(2S)-2-[3-[2-(アセチル  
チオ) エチル] -3-イソアミルウレイド] -3-フェ  
ニルプロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物5-2  
6)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3389, 2956, 173  
1, 1689, 1653, 1516, 1368, 125  
8, 1156, 1102

【0460】・(2S)-2-[3-[2-(アセチル  
チオ) エチル] -3-(2-シクロヘキシルエチル) ウ  
レイド] -3-フェニルプロピオン酸 t-ブチルエス  
テル (化合物5-27)

$[\alpha]_D^{20} +16.2^\circ$  (c=1.0, クロロホル  
ム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3389, 2923, 173  
0, 1690, 1653, 1514, 1367, 121  
4, 1155, 701

【0461】・3-[3-[2-(アセチルチオ) エチ  
ル] -3-フェネチルウレイド] プロピオン酸 t-ブ  
チルエステル (化合物5-28)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3392, 2978, 293  
2, 1726, 1691, 1634, 1531, 136  
7, 1256, 1157, 951, 751, 701, 6  
28

【0462】・(2S)-2-[3-[2-(2RS)-3-  
(アセチルチオ) -2-メチルプロピル] -3-フェ  
ネチルウレイド] -3-フェニルプロピオン酸 t-ブ  
チルエステル (化合物5-29)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3436, 2975, 293  
0, 1728, 1693, 1650, 1510, 145  
4, 1368, 1256, 1155, 956, 846,  
751, 701, 629

【0463】・(2S)-2-[3-[2-(アセチル  
チオ) エチル] -3-フェネチルウレイド] -3-フェ  
ニルプロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物5-3  
0)

$[\alpha]_D^{20} -9.5^\circ$  (c=0.98, メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3383, 2977, 173  
2, 1653, 1521, 1370, 1154, 701

【0464】・(2S)-2-[3-[2-(アセチル  
チオ) エチル] -3-(2-メトキシエチル) ウレイ  
ド] プロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物5-3  
1)

【0465】・(2S)-2-[3-[2-(アセチル  
チオ) エチル] -3-[2-(4-ピリジル) エチル]  
ウレイド] プロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物  
5-32)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3382, 1732, 168  
2, 1644, 1602, 1530, 1367, 121  
7, 1154

【0466】・2-[3-[2-(アセチルチオ) エチ  
ル] -3-(2-シクロヘキシルエチル) ウレイド] 酢  
酸 t-ブチルエステル (化合物5-33)

【0467】・(2S)-2-[3-[2-(アセチル  
チオ) エチル] -3-(2-シクロペンチルエチル) ウ  
レイド] プロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物5  
-34)

【0468】・(2S)-2-[3-[2-(アセチル  
チオ) エチル] -3-(2-シクロヘプチルエチル) ウ  
レイド] プロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物5  
-35)

$[\alpha]_D^{20} +1.0^\circ$  (c=1.0, メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3389, 2978, 292  
3, 2853, 1734, 1684, 1646, 152  
6, 1456

【0469】・(2S)-2-[3-[2-(アセチル  
チオ) エチル] -3-[2-(1-アダマンチル) エチ  
ル] ウレイド] プロピオン酸 t-ブチルエステル (化  
合物5-36)

mp 111~113°C

$[\alpha]_D^{20} + 2.2^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)  
IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3376, 2972, 2901, 2847, 1749, 1683, 1651, 1534, 1453, 1211, 1152

【0470】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロプロピルエチル)ウレイド]プロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物5-37)

【0471】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロブチルエチル)ウレイド]プロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物5-38)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3390, 2978, 1738, 1682, 1644, 1530, 1454, 1368, 1258, 1156, 1108

【0472】・(2S)-2-[3-[3-(アセチルチオ)プロピル]-3-(2-シクロヘキシルエチル)ウレイド]プロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物5-39)

$[\alpha]_D^{20} - 4.3^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3362, 2978, 2924, 2852, 1732, 1694, 1633, 1520, 1450, 1407, 1368, 1258, 1215, 1156

【0473】・(2R)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロヘキシルエチル)ウレイド]プロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物5-40)

$[\alpha]_D^{20} - 8.9^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3390, 2980, 2924, 1737, 1682, 1644, 1530, 1450, 1368, 1216, 1156

【0474】・2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-[2-(1-アダマンチル)エチル]ウレイド]酢酸 t-ブチルエステル (化合物5-41)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3390, 2978, 2903, 2846, 1743, 1692, 1643, 1536, 1366, 1217, 1156, 755

【0475】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-[2-[3,5-ジ(t-ブチル)-4-(メトキシメトキシ)フェニル]エチル]ウレイド]プロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物5-42)

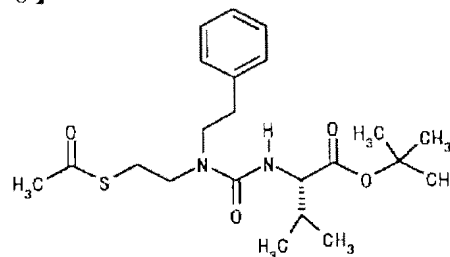
$[\alpha]_D^{20} + 2.0^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3390, 2963, 1737, 1683, 1645, 1526, 1481, 1453, 1430, 1392, 1367, 1260, 1164

【0476】実施例6

(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]

-3-フェネチルウレイド]-3-メチル酪酸 t-ブチルエステル (化合物6-1)

【化75】



【0477】窒素雰囲気下、L-バリン t-ブチルエステル 塩酸塩 (1.5 g)、1,1'-カルボニルジイミダゾール (1.4 g) およびイミダゾール (0.49 g) を無水テトラヒドロフラン (72 ml) に懸濁し、室温で30分間攪拌する。反応液に、N-(2-メルカプトエチル)フェネチルアミン 塩酸塩 (参考化合物17-1、1.77 g) を加え、1時間加熱還流する。氷冷下、反応液に水を加え、エーテルで抽出する。有機層を水、10%クエン酸水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。窒素雰囲気下、得られる油状物をクロロホルム (14 ml) に溶解し、氷冷しながらトリエチルアミン

(1.5 ml) を加える。無水酢酸 (0.81 ml) を加え、そのまま30分間攪拌する。氷冷下、反応液に水を加え、エーテルで抽出する。有機層を10%クエン酸水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、標記化合物 (化合物6-1) 1.95 g (65%) を得る。

【0478】(化合物6-1)

$[\alpha]_D^{20} - 5.1^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3392, 2967, 2932, 1729, 1684, 1653, 1519, 1256, 1210, 1151

【0479】実施例6と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

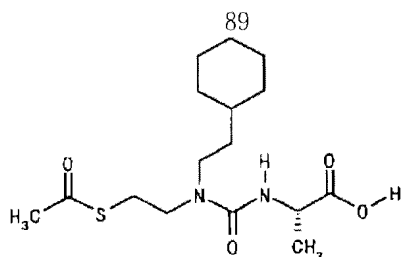
【0480】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]吉草酸 t-ブチルエステル (化合物6-2)

$[\alpha]_D^{20} + 5.9^\circ$  ( $c=1.0$ , クロロホルム)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3385, 2962, 2873, 1732, 1681, 1644, 1530, 1454, 1367, 1214, 1153, 753, 701

【0481】実施例7

(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロヘキシルエチル)ウレイド]プロピオン酸 (化合物7-1)

【化76】



【0482】(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロヘキシルエチル)ウレイド]プロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物5-1、2.3g)に4.0N塩化水素/ジオキサン溶液(14ml)を加え、室温で一晩攪拌する。反応液を減圧濃縮し、得られる油状物に5%炭酸水素ナトリウム水溶液(30ml)および酢酸エチル(30ml)を加え分液する。水層に5%クエン酸水溶液を加えて酸性とし酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(化合物7-1)826mg(42%)を結晶として得る。

【0483】(化合物7-1)

mp 89.5~90.5°C

$[\alpha]_D^{20} +7.7^\circ$  (c=1.0, メタノール)  
IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3382, 2926, 2853, 1715, 1674, 1600, 1549, 1485, 1454, 1421, 1381, 1355, 1328, 1298, 1223, 1168, 1136, 1106

【0484】実施例7と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

【0485】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]プロピオン酸(化合物7-2)

【0486】・(2R)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]プロピオン酸(化合物7-3)、化合物7-2のエナンチオマー  
mp 113.0~114.7°C

$[\alpha]_D^{20} -2.7^\circ$  (c=1.0, メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3368, 2940, 1716, 1675, 1598, 1548, 1298

【0487】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(4-フルオロフェネチル)ウレイド]プロピオン酸(化合物7-4)

$[\alpha]_D^{20} -28.6^\circ$  (c=1.0, クロロホルム)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2938, 1729, 1679, 1605, 1535, 1510, 1220, 1157

【0488】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(4-クロロフェネチル)ウレイド]

ド]プロピオン酸(化合物7-5)

$[\alpha]_D^{20} +1.8^\circ$  (c=1.0, メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3376, 2938, 1732, 1681, 1614, 1537, 1492, 1205, 1143

【0489】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(4-ニトロフェネチル)ウレイド]プロピオン酸(化合物7-6)

$[\alpha]_D^{20} -19.4^\circ$  (c=0.54, クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3372, 2938, 1735, 1680, 1603, 1519, 1345, 1206, 751

【0490】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(4-メトキシフェネチル)ウレイド]プロピオン酸(化合物7-7)

$[\alpha]_D^{20} -37.9^\circ$  (c=1.0, クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3380, 2937, 1732, 1682, 1613, 1513, 1455, 1247, 1178, 1035, 756

【0491】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(4-メチルフェネチル)ウレイド]プロピオン酸(化合物7-8)

$[\alpha]_D^{20} -44.1^\circ$  (c=0.58, クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3377, 2937, 1731, 1682, 1614, 1537, 1215, 1143, 810, 757, 631

【0492】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(4-フェニルフェネチル)ウレイド]プロピオン酸(化合物7-9)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3377, 3025, 1732, 1681, 1614, 1537, 1486, 1216, 1142, 761

【0493】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-[2-(2-ピリジル)エチル]ウレイド]プロピオン酸(化合物7-10)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3392, 1682, 1594, 1531, 1409

【0494】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-[2-(2-ナフチル)エチル]ウレイド]プロピオン酸(化合物7-11)

$[\alpha]_D^{20} -38.5^\circ$  (c=0.22, クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3375, 2921, 1734, 1679, 1609, 1533, 1205, 1141, 752

【0495】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(3-フェニルプロピル)ウレイド]

ド] プロピオン酸 (化合物7-12)

$[\alpha]_D^{20} +4.9^\circ$  ( $c=0.50$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3378, 2938, 1732, 1682, 1614, 1536, 1207, 1140, 753, 700, 631

【0496】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(4-フルオロフェニル)プロピル]ウレイド] プロピオン酸 (化合物7-13)

$[\alpha]_D^{20} -31.6^\circ$  ( $c=1.0$ , クロロホルム)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3377, 2938, 1736, 1680, 1604, 1535, 1510, 1219, 952, 832, 760, 630

【0497】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(4-クロロフェニル)プロピル]ウレイド] プロピオン酸 (化合物7-14)

$[\alpha]_D^{20} -33.1^\circ$  ( $c=1.0$ , クロロホルム)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3377, 2938, 1736, 1680, 1612, 1536, 1203, 951, 833, 759, 630

【0498】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(3-フェニル-2-プロペニル)ウレイド] プロピオン酸 (化合物7-15)

$[\alpha]_D^{20} -35.3^\circ$  ( $c=1.0$ , クロロホルム)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3375, 2985, 1730, 1680, 1611, 1534, 1210, 751, 629

【0499】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-フェノキシエチル)ウレイド] プロピオン酸 (化合物7-16)

$[\alpha]_D^{20} +5.1^\circ$  ( $c=0.99$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3374, 2938, 1737, 1680, 1600, 1535, 1496, 1239

【0500】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェニルウレイド] プロピオン酸 (化合物7-17)

$[\alpha]_D^{20} +26.0^\circ$  ( $c=0.98$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3408, 2985, 1736, 1692, 1625, 1594, 1453

【0501】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-ベンジルウレイド] プロピオン酸 (化合物7-18)

$[\alpha]_D^{20} +6.5^\circ$  ( $c=0.5$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3375, 2985, 1730, 1679, 1612, 1534, 1496, 1452, 1410, 1357, 1211, 1140, 75

5, 630

【0502】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(3-ブテニル)ウレイド] プロピオン酸 (化合物7-19)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3378, 2980, 2938, 1732, 1682, 1614, 1535, 1456, 1411, 1356, 1297, 1210, 1137

【0503】・2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド] 酢酸 (化合物7-20)

mp 132.5~134.5°C (分解)  
IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2937, 1740, 1680, 1606, 1555, 1204

【0504】・2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-メチルウレイド] 酢酸 (化合物7-21)

mp 94.8~101.0°C  
IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3385, 2926, 1756, 1684, 1603, 1560, 1398, 1220, 1142, 1099, 912, 766, 694, 628

【0505】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド] 酪酸 (化合物7-22)

mp 101.0~104.2°C  
 $[\alpha]_D^{20} -2.5^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)  
IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3385, 2942, 1716, 1676, 1609, 1546, 1411, 1301, 1254, 1217, 700

【0506】・(2RS)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-3-ヒドロキシプロピオン酸 (化合物7-23)

mp 113.0~119.0°C  
IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3156, 2942, 1741, 1682, 1630, 1546, 1212, 1018

【0507】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-2-フェニル酢酸 (化合物7-24)

$[\alpha]_D^{20} +51.2^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3378, 3027, 1732, 1686, 1613, 1519, 1454, 1356, 1216, 1139, 754

【0508】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-メチルウレイド]-3-フェニルプロピオン酸 (化合物7-25)

$[\alpha]_D^{20} -19.6^\circ$  ( $c=0.47$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3369, 2928, 1730, 1691, 1612, 1530, 1397, 135

5, 1301, 1209, 1136, 1048, 952, 756, 701, 627

【0509】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-イソアミルウレイド]-3-フェニルプロピオン酸(化合物7-26)

$[\alpha]_D^{20} -18.9^\circ$  (c=0.97, メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3376, 2955, 1734, 1690, 1612, 1527, 1420, 1356, 1211, 1135

【0510】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロヘキシルエチル)ウレイド]-3-フェニルプロピオン酸(化合物7-27)

$[\alpha]_D^{20} -33.9^\circ$  (c=1.0, クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3376, 2923, 2851, 1732, 1691, 1613, 1527, 1202, 1134, 950, 755, 701, 627

【0511】・3-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]プロピオン酸(化合物7-28)

mp 110.4~113.6°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3364, 2948, 1708, 1679, 1599, 1556, 1228, 952, 744, 702

【0512】・(2S)-2-[3-[2-(2RS)-3-(アセチルチオ)-2-メチルプロピル]-3-フェネチルウレイド]-3-フェニルプロピオン酸(化合物7-29)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3433, 2928, 1732, 1692, 1606, 1523, 1454, 1418, 1356, 1202, 1135, 955, 752, 701, 628

【0513】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-3-フェニルプロピオン酸(化合物7-30)

$[\alpha]_D^{20} -17.4^\circ$  (c=0.51, メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3369, 3027, 2927, 1734, 1678, 1612, 1529, 1201, 751, 701

【0514】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-メトキシエチル)ウレイド]プロピオン酸(化合物7-31)

$[\alpha]_D^{20} -60.3^\circ$  (c=1.0, クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3370, 2936, 1732, 1682, 1633, 1538, 1455, 1409, 1357, 1205, 1115, 1066, 100

8, 952, 758

【0515】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-[2-(4-ピリジル)エチル]ウレイド]プロピオン酸(化合物7-32)

【0516】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-3-メチル酪酸(化合物7-33)

$[\alpha]_D^{20} +9.1^\circ$  (c=1.0, クロロホルム)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3854, 3386, 2964, 1730, 1684, 1615, 1526, 1454, 1416, 1203

【0517】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]吉草酸(化合物7-34)

$[\alpha]_D^{20} -22.0^\circ$  (c=1.0, クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3375, 2960, 2873, 1728, 1680, 1616, 1534, 1454, 1203, 1143, 952, 701

【0518】・(2S)-2-[3-フェネチル-3-[2-(フェニルジチオ)エチル]ウレイド]-3-フェニルプロピオン酸(化合物7-35)

$[\alpha]_D^{20} -6.0^\circ$  (c=1.0, メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3434, 2925, 1728, 1603, 1524, 1199, 740, 700

【0519】・2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロヘキシルエチル)ウレイド]酢酸(化合物7-36)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3386, 2923, 2851, 1732, 1692, 1614, 1538, 1417, 757

【0520】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロペンチルエチル)ウレイド]プロピオン酸(化合物7-37)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3378, 2947, 2867, 1732, 1682, 1614, 1532, 1454, 1413, 1374, 1356, 1298, 1216, 1138, 1110, 757

【0521】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロヘプチルエチル)ウレイド]プロピオン酸(化合物7-38)

$[\alpha]_D^{20} +4.6^\circ$  (c=1.0, メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3379, 2922, 2853, 1729, 1685, 1602, 1534, 1457, 1413

【0522】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-[2-(1-アダマンチル)エチル]ウレイド]プロピオン酸(化合物7-39)

$[\alpha]_D^{20} +4.6^\circ$  (c=1.0, メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3380, 2902, 284



6, 1734, 1684, 1527, 1452, 1418, 1207

【0523】・(2S)-2-[3-[2-(メチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]プロピオン酸(化合物7-40)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3368, 2919, 1727, 1603, 1529, 1203

【0524】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロプロピルエチル)ウレイド]プロピオン酸(化合物7-41)

$[\alpha]_D^{20} +7.0^\circ$  ( $c=0.52$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3379, 2998, 1732, 1682, 1614, 1536, 1454, 1413, 1212, 1135, 757

【0525】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロブチルエチル)ウレイド]プロピオン酸(化合物7-42)

$[\alpha]_D^{20} +5.3^\circ$  ( $c=0.49$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3379, 2936, 1729, 1690, 1612, 1533, 1454, 1412, 1204, 1134

【0526】・(2S)-2-[3-[3-(アセチルチオ)プロピル]-3-(2-シクロヘキシルエチル)ウレイド]プロピオン酸(化合物7-43)

$[\alpha]_D^{20} -35.8^\circ$  ( $c=1.0$ , クロロホルム)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3418, 2923, 2852, 1731, 1693, 1614, 1524, 1454, 1415, 1207

【0527】・(2R)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロヘキシルエチル)ウレイド]プロピオン酸(化合物7-44)

$[\alpha]_D^{20} -5.2^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3380, 2923, 2851, 1732, 1682, 1614, 1531, 1450, 1206

【0528】・2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-[2-(1-アダマンチル)エチル]ウレイド]酢酸(化合物7-45)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3390, 2902, 2846, 1732, 1689, 1640, 1538, 1211, 756

【0529】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-[2-[3,5-ジ(t-ブチル)-4-ヒドロキシフェニル]エチル]ウレイド]プロピオン酸(化合物7-46)

$[\alpha]_D^{20} -11.9^\circ$  ( $c=0.52$ , メタノール)

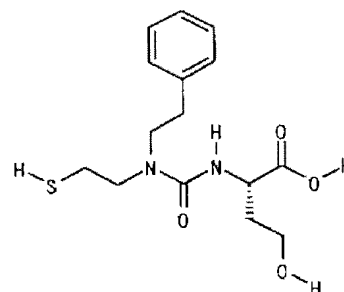
IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3639, 3582, 3391, 2958, 1743, 1684, 1609, 154

0, 1435, 1236, 1197

【0530】実施例8

(2S)-4-ヒドロキシ-2-[3-(2-メルカプトエチル)-3-フェネチルウレイド]酪酸(化合物8-1)

【化77】



【0531】窒素雰囲気下、(2S)-2-[3-(2-メルカプトエチル)-3-フェネチルウレイド]-4-ブタノリド(化合物1-69, 2.9g)をメタノール(19ml)に溶解し、氷冷下、2N水酸化リチウム水溶液(5.6ml)を加えて50分間、さらに室温で35分間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、10%クエン酸水溶液を加え酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、標記化合物(化合物8-1)1.5g(48%)を得る。

【0532】実施例8と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

【0533】・(2S)-2-[3-[2-(メチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-3-フェニルプロピオン酸(化合物8-2)

$[\alpha]_D^{20} -2.8^\circ$  ( $c=0.49$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3435, 3027, 2918, 1728, 1604, 1522, 1454, 1201, 752, 701

【0534】・(2R)-3-(ベンジルチオ)-2-[3-[2-(ベンジルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]プロピオン酸(化合物8-3)

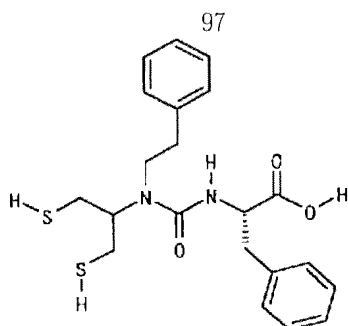
$[\alpha]_D^{20} -32.4^\circ$  ( $c=0.48$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3426, 3026, 2920, 1729, 1602, 1520, 1453, 1422, 1364, 1303, 1201, 1071, 1028, 753, 701

【0535】実施例9

(2S)-2-[3-[2-メルカプト-1-(メルカプトメチル)エチル]-3-フェネチルウレイド]-3-フェニルプロピオン酸(化合物9-1)

【化78】

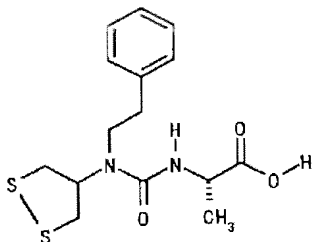


【0536】窒素雰囲気下、ドライアイス-メタノール 10  
で冷却しながら、液体アンモニア（80ml）に（2  
S）-2-〔3-〔2-（ベンジルチオ）-1-〔（ベン  
ジルチオ）メチル〕エチル〕-3-フェネチルウレイ  
ド〕-3-フェニルプロピオン酸 ベンジルエステル  
（化合物1-72、996mg）の無水テトラヒドロフ  
ラン（20ml）溶液を滴下したのち、金属ナトリウム  
（300mg）を着色が消えなくなるまで少量ずつ加  
え、そのまま1時間攪拌する。反応液に塩化アンモニ  
ウムを少量ずつ加えて脱色したのち、室温で窒素ガスを通  
じながらアンモニアを留去する。得られる残さに1N塩 20  
酸を加えて酸性としたのち、酢酸エチルで抽出する。有  
機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム  
で乾燥後減圧濃縮し、標記化合物（化合物9-1）を得  
る。

#### 【0537】実施例10

（2S）-2-〔3-（1，2-ジチオラン-4-イ  
ル）-3-フェネチルウレイド〕-3-フェニルプロ  
ピオン酸（化合物10-1）

#### 【化79】



【0538】（2S）-2-〔3-〔2-メルカプト-  
1-（メルカプトメチル）エチル〕-3-フェネチルウ  
レイド〕-3-フェニルプロピオン酸（化合物9-1、  
780mg）をメタノール（2ml）に溶解し、1Nア 40  
ンモニア水（10ml）および1%塩化第二鉄水溶液  
（0.5ml）を加え、空気を通じながら室温で2時間  
攪拌する。反応液を減圧濃縮し、冰冷下、2N塩酸を加  
えて酸性とし、酢酸エチルを加えて抽出する。有機層を  
水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減  
圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマ  
トグラフィで精製し、標記化合物（化合物10-1）5  
14mg（66%）を油状物として得る。

#### 【0539】（化合物10-1）

$[\alpha]_D^{20} -8.4^\circ$ （ $c=0.50$ ，メタノール） 50

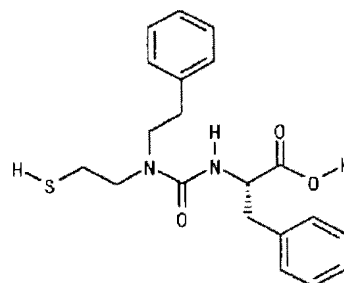
98

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3437, 3339, 3026, 2934, 1732, 1603, 1520, 1454, 1417, 1345, 1215, 753, 701

#### 【0540】実施例11

（2S）-2-〔3-（2-メルカプトエチル）-3-  
フェネチルウレイド〕-3-フェニルプロピオン酸（化  
合物11-1）

#### 【化80】



【0541】窒素雰囲気下、（2S）-2-〔3-〔2  
-（アセチルチオ）エチル〕-3-フェネチルウレイ  
ド〕-3-フェニルプロピオン酸（化合物7-30、6  
46mg）を28%アンモニア水（15ml）に溶解  
し、室温で1時間攪拌する。反応液に水および酢酸エチ  
ルを加えて分液する。冰冷下、水層に6N塩酸を加えて  
酸性としたのち、酢酸エチルを加えて抽出する。有機層  
を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後  
減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロ  
マトグラフィで精製し、標記化合物（化合物11-1）  
415mg（81%）を得る。

#### 【0542】（化合物11-1）

$[\alpha]_D^{20} -8.6^\circ$ （ $c=0.15$ ，メタノール）  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3368, 3027, 2933, 1727, 1604, 1526, 1203, 752, 701

【0543】実施例11と同様の方法を用いて以下の化  
合物が得られる。

【0544】・（2S, 2' S）-2, 2'-〔3,  
3'-ジフェネチル-3, 3'-（2, 2'-ジチオジ  
エチル）ジウレイド〕-3, 3'-ジフェニルジ（プロ  
ピオン酸）（化合物11-2）

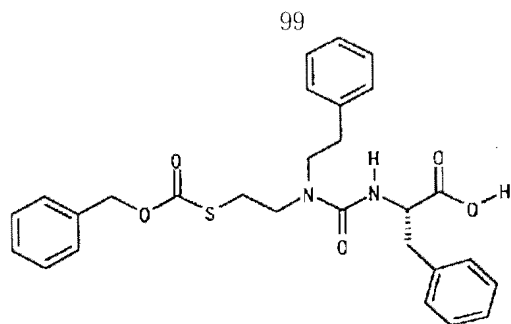
$[\alpha]_D^{20} -10.0^\circ$ （ $c=0.43$ ，メタノ  
ール）

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3372, 3026, 2926, 1726, 1604, 1524, 1202, 752, 701

#### 【0545】実施例12

（2S）-2-〔3-〔2-（ベンジルオキシカルボ  
ニルチオ）エチル〕-3-フェネチルウレイド〕-3-フ  
ェニルプロピオン酸（化合物12-1）

#### 【化81】



【0546】窒素雰囲気下、(2S)-2-[3-(2-メルカプトエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-フェニルプロピオン酸(化合物11-1、108mg)を無水塩化メチレン(1.5ml)に溶解し攪拌する。氷冷下、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.07ml)および塩化ベンジルオキシカルボニル(0.05ml)を順次加え、室温で一晩攪拌する。反応液を減圧濃縮し、残さに水を加えて酢酸エチルで抽出する。有機層を10%クエン酸水溶液、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(化合物12-1)102mg(69%)を得る。

【0547】(化合物12-1)

$[\alpha]_D^{20} -14.9^\circ$  ( $c=0.34$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3381, 3028, 1698, 1614, 1530, 1144, 751, 699

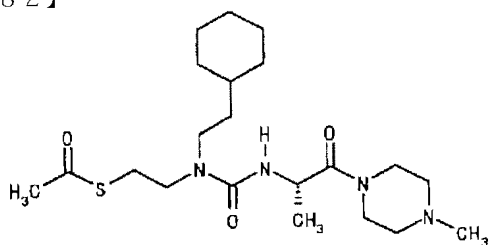
【0548】実施例12と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

【0549】・(2S)-2-[3-[2-(*t*-ブトキシカルボニルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-3-フェニルプロピオン酸(化合物12-2)

【0550】実施例13

1-[ (2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロヘキシルエチル)ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン(化合物13-1)

【化82】



【0551】窒素雰囲気下、(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロヘキシルエチル)ウレイド]プロピオン酸(化合物7-1、826mg)、N-メチルピペラジン(0.27ml)お

よび1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(357mg)を無水塩化メチレン(5ml)に溶解したのち、氷冷下、N-メチルモルホリン(0.29ml)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(506mg)を順次加え、室温で一晩攪拌する。反応液を減圧濃縮し、得られる油状物に5%炭酸水素ナトリウム水溶液(30ml)を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(化合物13-1)801mg(78%)を得る。

【0552】(化合物13-1)

$[\alpha]_D^{20} +25.2^\circ$  ( $c=0.99$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3378, 2923, 2850, 1691, 1633, 1519, 1448, 1292, 1215, 1140, 754

【0553】実施例13と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

【0554】・1-[ (2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン(化合物13-2)

$[\alpha]_D^{20} +11.9^\circ$  ( $c=0.50$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3377, 2976, 2938, 2794, 1688, 1636, 1530, 1448, 1356, 1292, 1249, 1216, 1172, 1141, 1032, 1002, 952, 752, 702, 628

【0555】・1-[ (2R)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン(化合物13-3)、化合物13-2のエナンチオマー

$[\alpha]_D^{20} -11.4^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3376, 2938, 1688, 1634, 1529, 1449, 1292, 1215, 1141

【0556】・1-[ (2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(4-フルオロフェネチル)ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン(化合物13-4)

$[\alpha]_D^{20} +10.4^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2939, 1687, 1632, 1510, 1448, 1292, 1220, 1142, 1002, 754

【0557】・1-[ (2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(4-クロロフェネチル)ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン(化合物13-5)

$[\alpha]_D^{20} +10.7^\circ$  ( $c=0.53$ , メタノール)

ル)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3369, 2938, 2794, 1688, 1635, 1532, 1492, 1448, 1292, 1216, 1141, 1002, 754

【0558】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(4-ニトロフェニル)ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン(化合物13-6)

$[\alpha]_D^{20} +13.2^\circ$  ( $c=0.55$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3370, 2938, 2795, 1688, 1633, 1519, 1345, 1291, 1216, 1141, 750

【0559】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(4-メトキシフェニル)ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン(化合物13-7)

$[\alpha]_D^{20} +8.8^\circ$  ( $c=0.99$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3378, 2937, 2794, 1688, 1632, 1513, 1463, 1292, 1247, 1215, 1141, 1002

【0560】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(4-メチルフェニル)ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン(化合物13-8)

$[\alpha]_D^{20} +24.3^\circ$  ( $c=1.0$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3370, 2937, 1689, 1632, 1514, 1447, 1291, 1214, 1141, 1102, 627

【0561】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(4-フェニルフェニル)ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン(化合物13-9)

$[\alpha]_D^{20} +10.0^\circ$  ( $c=0.55$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3378, 2937, 2794, 1687, 1633, 1518, 1447, 1141, 1002, 756

【0562】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-[2-(2-ピリジル)エチル]ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン(化合物13-10)

$[\alpha]_D^{20} +11.0^\circ$  ( $c=0.52$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3377, 2936, 2794, 1689, 1637, 1441, 1292, 1141, 1001

【0563】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-[2-(2-ナフチル)エ

チル]ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン(化合物13-11)

$[\alpha]_D^{20} +8.7^\circ$  ( $c=0.96$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3376, 1687, 1633, 1508, 1446, 1141, 751

【0564】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(3-フェニルプロピル)ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン(化合物13-12)

10  $[\alpha]_D^{20} +15.5^\circ$  ( $c=0.50$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3368, 2937, 2793, 1689, 1632, 1530, 1450, 1291, 1141, 751

【0565】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン(化合物13-13)

$[\alpha]_D^{20} +27.3^\circ$  ( $c=1.0$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3369, 2938, 1689, 1636, 1510, 1448, 1292, 1219, 1141, 755

【0566】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン(化合物13-14)

$[\alpha]_D^{20} +26.2^\circ$  ( $c=0.95$ , クロロホルム)

30 IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3369, 2937, 1689, 1633, 1530, 1492, 1292, 1214, 1141, 754, 628

【0567】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(3-フェニル-2-プロペニル)ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン(化合物13-15)

$[\alpha]_D^{20} +30.0^\circ$  ( $c=1.0$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3374, 2937, 2794, 1689, 1632, 1529, 1448, 1292, 1141, 752

【0568】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-フェノキシエチル)ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン(化合物13-16)

$[\alpha]_D^{20} +14.6^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3369, 2794, 1688, 1638, 1497, 1462, 1242

【0569】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェニルウレイド]プロピ

50

オニル] - 4-メチルピペラジン (化合物 13-17)  
 $[\alpha]_D^{20} + 35.1^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)  
 IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3400, 2976, 2938, 1693, 1640, 1596, 1494, 1447

【0570】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-ベンジルウレイド]プロピオニル] - 4-メチルピペラジン (化合物 13-18)

$[\alpha]_D^{20} + 12.1^\circ$  ( $c=0.5$ , メタノール)  
 IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3376, 2937, 1687, 1530, 1451, 1291, 1217, 1141, 1002, 753

【0571】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(3-ブテニル)ウレイド]プロピオニル] - 4-メチルピペラジン (化合物 13-19)

$[\alpha]_D^{20} + 15.2^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)  
 IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3350, 2976, 2937, 2793, 1690, 1637, 1530, 1447, 1292, 1218, 1140

【0572】・1-[2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]アセチル] - 4-メチルピペラジン (化合物 13-20)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2937, 1688, 1640, 1507, 1442, 1291, 1141

【0573】・1-[2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-メチルウレイド]アセチル] - 4-メチルピペラジン (化合物 13-21)

mp 74.6~77.0°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3361, 2937, 2794, 1688, 1653, 1633, 1547, 1459, 1348, 1289, 1228, 1145, 1054, 1042, 998, 956, 629, 574

【0574】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]ブチリル] - 4-メチルピペラジン (化合物 13-22)

$[\alpha]_D^{20} + 10.1^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)  
 IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3368, 2967, 2936, 1689, 1633, 1528, 1453, 1293, 1141

【0575】・1-[(2RS)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-3-ヒドロキシプロピオニル] - 4-メチルピペラジン (化合物 13-23)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3376, 2939, 1689, 1628, 1520, 1454, 1292, 1142, 1001

【0576】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-2-フェニルアセチル] - 4-メチルピペラジン (化合物

13-24)

$[\alpha]_D^{20} + 36.4^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)  
 IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3390, 2939, 1689, 1636, 1497, 1445, 1293, 1142, 1001, 753, 701

【0577】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-メチルウレイド]-3-フェニルプロピオニル] - 4-メチルピペラジン (化合物 13-25)

$[\alpha]_D^{20} + 29.7^\circ$  ( $c=0.50$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3329, 2938, 2797, 1691, 1632, 1531, 1454, 1386, 1355, 1292, 1250, 1217, 1141, 1033, 1002, 752, 701, 626

【0578】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-イソamilウレイド]-3-フェニルプロピオニル] - 4-メチルピペラジン (化合物 13-26)

$[\alpha]_D^{20} + 27.5^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)  
 IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3345, 2951, 1690, 1630, 1528, 1449, 1357, 1292, 1217, 1140

【0579】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロヘキシルエチル)ウレイド]-3-フェニルプロピオニル] - 4-メチルピペラジン (化合物 13-27)

$[\alpha]_D^{20} + 30.3^\circ$  ( $c=1.0$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3350, 2922, 1691, 1632, 1526, 1448, 1292, 1249, 1215, 753, 700, 627

【0580】・1-[3-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]プロピオニル] - 4-メチルピペラジン (化合物 13-28)

mp 81.3~84.8°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3312, 2936, 2789, 1694, 1626, 1532, 1477, 1292, 1140, 1003, 700, 629

【0581】・1-[(2S)-2-[3-[2-(2RS)-3-アセチルチオ-2-メチルプロピル]-3-フェネチルウレイド]-3-フェニルプロピオニル] - 4-メチルピペラジン (化合物 13-29)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3360, 2934, 2794, 1691, 1631, 1497, 1454, 1291, 1141, 1002, 751, 700, 628

【0582】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-3-フェニルプロピオニル] - 4-エチルピペラジン (化合物 13-30)

$[\alpha]_D^{20} + 21.1^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3368, 2970, 2930, 1689, 1632, 1526, 1454, 1353, 1285, 1138

【0583】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-3-フェニルプロピオニル]-4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン(化合物13-31)

$[\alpha]_D^{20} + 18.4^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3374, 2936, 1688, 1627, 1526, 1454, 1354, 1217, 1138

【0584】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-3-フェニルプロピオニル]-4-(カルボキシメチル)ピペラジン(化合物13-32)

mp  $230^\circ\text{C}$  (分解)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3373, 1636, 1522, 1123

【0585】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-3-フェニルプロピオニル]-4-メチルホモピペラジン(化合物13-33)

$[\alpha]_D^{20} + 17.7^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3363, 2940, 1688, 1628, 1527, 1496, 1454, 1357, 1288, 1202, 1134

【0586】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-N-(4-ピリジル)プロピオン酸アミド(化合物13-34)

$[\alpha]_D^{20} - 27.2^\circ$  ( $c=1.0$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3266, 3184, 3026, 1686, 1628, 1595, 1530, 1415, 1290, 1194, 1140, 754

【0587】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-N-(3-ピリジル)プロピオン酸アミド(化合物13-35)

$[\alpha]_D^{20} - 34.0^\circ$  ( $c=1.0$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3263, 3026, 1682, 1621, 1538, 1483, 1424, 1286, 1200, 1137, 752

【0588】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-メトキシエチル)ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン(化合物13-36)

$[\alpha]_D^{20} + 30.0^\circ$  ( $c=0.33$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3368, 2978, 293

6, 1690, 1636, 1530, 1463, 1141, 1114, 1002, 628

【0589】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-[2-(4-ピリジル)エチル]ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン(化合物13-37)

$[\alpha]_D^{20} + 8.1^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2981, 1687, 1636, 1603, 1448, 1142, 754

【0590】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-3-メチルブチリル]-4-メチルピペラジン(化合物13-38)

$[\alpha]_D^{20} + 31.4^\circ$  ( $c=1.1$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3387, 2937, 2794, 1689, 1633, 1519

【0591】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]バレル] -4-メチルピペラジン(化合物13-39)

$[\alpha]_D^{20} + 22.4^\circ$  ( $c=1.0$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3370, 2938, 1688, 1632, 1531, 1454, 1291, 1217, 1141, 753

【0592】・1-[(2S)-2-[3-[2-(ベンジルオキシカルボニルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-3-フェニルプロピオニル]-4-メチルピペラジン(化合物13-40)

$[\alpha]_D^{20} + 8.7^\circ$  ( $c=0.51$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3382, 2937, 1705, 1633, 1454, 1142, 751, 700

【0593】・1-[(2S)-2-[3-[2-(tert-ブトキシカルボニルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-3-フェニルプロピオニル]-4-メチルピペラジン(化合物13-41)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3367, 2979, 1698, 1632, 1528, 1453, 1204, 1130, 752, 701

【0594】・1-[(2S)-2-[3-フェネチル-3-[2-(フェニルジチオ)エチル]ウレイド]-3-フェニルプロピオニル]-4-メチルピペラジン(化合物13-42)

$[\alpha]_D^{20} + 16.4^\circ$  ( $c=0.96$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3340, 2936, 1627, 1530, 1454, 746, 700

【0595】・1-[(2S)-4-ヒドロキシ-2-[3-(2-メルカプトエチル)-3-フェネチルウレイド]ブチリル]-4-メチルピペラジン(化合物13

-43)

【0596】・1-メチル-4-[(2S)-2-[3-[2-(メチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-3-フェニルプロピオニル]ピペラジン(化合物13-44)

$[\alpha]_D^{20} + 15.1^\circ$  (c=0.52, メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3346, 2918, 1628, 1497, 1452, 1291, 1214, 1144, 1002, 750, 700

【0597】・1-[(2R)-3-(ベンジルチオ)-2-[3-[2-(ベンジルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン(化合物13-45)

$[\alpha]_D^{20} - 19.9^\circ$  (c=0.48, メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3349, 3026, 2937, 2794, 1632, 1495, 1452, 1365, 1293, 1206, 1143, 1072, 1029, 1001, 753, 701

【0598】・1-[(2S)-2-[3-(1,2-ジチオラン-4-イル)-3-フェネチルウレイド]-3-フェニルプロピオニル]-4-メチルピペラジン(化合物13-46)

$[\alpha]_D^{20} + 16.2^\circ$  (c=0.50, クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3344, 2938, 2796, 1628, 1497, 1454, 1291, 1248, 1217, 1143, 1001, 752, 701

【0599】・1,1'-ジメチル-4,4'-[(2S,2'S)-2,2'-[3,3'-ジフェネチル-3,3'-[(2,2'-ジチオジエチル)ジウレイド]-3,3'-ジフェニルジプロピオニル]ジピペラジン(化合物13-47)

$[\alpha]_D^{20} + 3.0^\circ$  (c=0.86, メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3341, 3026, 1628, 1514, 1452, 750, 700

【0600】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-3-フェニルプロピオニル]-4-(トリフルオロアセチル)ピペラジン(化合物13-48)

$[\alpha]_D^{20} + 33.1^\circ$  (c=0.52, メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3370, 3026, 2928, 1694, 1644, 1524, 1454, 1366, 1284, 1243, 1200, 1142, 1010, 952, 753, 701

【0601】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロヘキシルエチル)ウレイド]プロピオニル]ピペリジン(化合物13

-49)

$[\alpha]_D^{20} + 29.3^\circ$  (c=0.47, クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3379, 2923, 2852, 1691, 1632, 1530, 1447, 1214, 1135, 752

【0602】・4-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロヘキシルエチル)ウレイド]プロピオニル]モルホリン(化合物13-50)

$[\alpha]_D^{20} + 26.1^\circ$  (c=0.49, クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3370, 2922, 2851, 1690, 1635, 1526, 1447, 1270, 1116, 1030, 755

【0603】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロヘキシルエチル)ウレイド]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-メチルプロピオン酸アミド(化合物13-51)

$[\alpha]_D^{20} + 6.2^\circ$  (c=1.0, メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3341, 2923, 2851, 1692, 1634, 1490, 1448, 1418, 1355, 1295, 1223, 1184, 1135, 1043

【0604】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロヘキシルエチル)ウレイド]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]プロピオン酸アミド(化合物13-52)

$[\alpha]_D^{20} + 12.7^\circ$  (c=0.99, メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3296, 3089, 2923, 2851, 2818, 2768, 1691, 1662, 1626, 1535, 1448, 1409, 1355, 1225, 1135

【0605】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロヘキシルエチル)ウレイド]-N,N-ジメチルプロピオン酸アミド(化合物13-53)

$[\alpha]_D^{20} + 10.1^\circ$  (c=1.0, メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3350, 2924, 2851, 1691, 1642, 1503, 1448, 1419, 1356, 1297, 1227, 1184, 1135

【0606】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロヘキシルエチル)ウレイド]プロピオニル]-4-メチルホモピペラジン(化合物13-54)

$[\alpha]_D^{20} + 21.9^\circ$  (c=1.1, クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3350, 2922, 284

9, 1691, 1633, 1527, 1449, 1203, 1134, 951, 755

【0607】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロヘキシルエチル)ウレイド]プロピオニル]-3-ピロリン(化合物13-55)

$[\alpha]_D^{20} +19.7^\circ$  ( $c=1.0$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3338, 2980, 2922, 2851, 1690, 1644, 1621, 1530, 1460, 1357, 1294, 1221, 1136, 950, 754

【0608】・1-[2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロヘキシルエチル)ウレイド]アセチル]-4-メチルピペラジン(化合物13-56)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3400, 2922, 2850, 1691, 1641, 1508, 1444, 1292, 1142

【0609】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロペンチルエチル)ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン(化合物13-57)

$[\alpha]_D^{20} +13.5^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3377, 2942, 2865, 2794, 1690, 1632, 1510, 1448, 1292, 1216, 1141

【0610】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロヘプチルエチル)ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン(化合物13-58)

$[\alpha]_D^{20} +12.2^\circ$  ( $c=0.97$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3378, 2923, 2852, 1692, 1632, 1446, 1292

【0611】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-[2-(1-アダマンチル)エチル]ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン(化合物13-59)

$[\alpha]_D^{20} +14.0^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3380, 2902, 2845, 1690, 1636, 1507, 1448, 1292

【0612】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロプロピルエチル)ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン(化合物13-60)

$[\alpha]_D^{20} +9.4^\circ$  ( $c=1.5$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3369, 2997, 2938, 1691, 1632, 1510, 1447, 114

1, 1002, 753

【0613】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロブチルエチル)ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン(化合物13-61)

【0614】 $[\alpha]_D^{20} +13.9^\circ$  ( $c=0.5$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3368, 2938, 1691, 1632, 1530, 1447, 1140, 754

【0615】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロヘキシルエチル)ウレイド]プロピオニル]-4-シクロヘキシルピペラジン(化合物13-62)

$[\alpha]_D^{20} +13.6^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3382, 2925, 2852, 1693, 1632, 1510, 1448, 1298, 1276, 1238, 1216, 1138

【0616】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロヘキシルエチル)ウレイド]-N-(2-ピリジルメチル)プロピオン酸アミド(化合物13-63)

$[\alpha]_D^{20} +16.0^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3293, 2923, 1682, 1632, 1594, 1531, 1449, 754

【0617】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロヘキシルエチル)ウレイド]-N-(4-ピリジルメチル)プロピオン酸アミド(化合物13-64)

$[\alpha]_D^{20} +17.1^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3286, 2923, 2851, 1682, 1632, 1531, 1449, 1416

【0618】・2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロヘキシルエチル)ウレイド]-N-(2-ヒドロキシエチル)酢酸アミド(化合物13-65)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3334, 2923, 2851, 1633, 1538, 755

【0619】・1-[(2S)-2-[3-[3-(アセチルチオ)プロピル]-3-(2-シクロヘキシルエチル)ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン(化合物13-66)

$[\alpha]_D^{20} +5.9^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3354, 2922, 2850, 2793, 1693, 1632, 1507, 1448, 1292, 1214, 1140

【0620】・1-[(2R)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロヘキシルエチル)ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン(化合物13-67)



$[\alpha]_D^{20} -11.9^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3380, 2923, 2851, 1692, 1633, 1447, 1292, 1140

【0621】・1-[2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-[2-(1-アダマンチル)エチル]ウレイド]アセチル]-4-メチルピペラジン(化合物13-68)

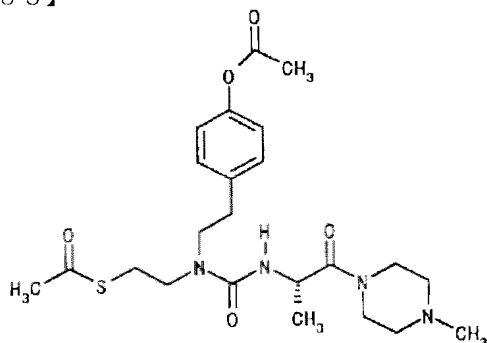
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3400, 2902, 2846, 2795, 1692, 1640, 1510, 1443, 754

【0622】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-[2-[3,5-ジ(t-ブチル)-4-ヒドロキシフェニル]エチル]ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン(化合物13-69)

#### 【0623】実施例14

1-[(2S)-2-[3-[4-(アセトキシ)フェネチル]-3-[2-(アセチルチオ)エチル]ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン(化合物14-1)

【化83】



【0624】窒素雰囲気下、ドライアイス-メタノールで冷却しながら、液体アンモニア(40ml)に(2S)-2-[3-[4-(ベンジルオキシ)フェネチル]-3-[2-(ベンジルチオ)エチル]ウレイド]プロピオン酸 ベンジルエステル(化合物1-55, 843mg)の無水テトラヒドロフラン(10ml)溶液を滴下したのち、金属ナトリウム(300mg)を着色がなくなるまで少量ずつ加え、そのまま1時間攪拌する。反応液に塩化アンモニウムを加えて脱色したのち、室温で窒素ガスを通じながらアンモニアを留去する。得られる残さに1N塩酸(50ml)を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。

【0625】窒素雰囲気下、得られる油状物を無水塩化メチレン(7.2ml)に溶解し、N-メチルピペラジン(0.32ml)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(192mg)を加える。氷冷下、1-エチル-

3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(360mg)を加え、遮光下室温で一晩攪拌する。反応液を減圧濃縮し、得られる油状物に10%炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。

【0626】窒素雰囲気下、得られる油状物をアセトン(10ml)-水(10ml)に溶解し、トリ-n-ブチルホスフィン(0.25ml)を加えて15分間攪拌する。氷冷下、トリエチルアミン(0.61ml)および無水酢酸(0.41ml)を順次加え、室温で30分間攪拌する。反応液に酢酸エチルを加え、有機層を10%炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、標記化合物(化合物14-1)324mg(47%)を得る。

【0627】(化合物14-1)

$[\alpha]_D^{20} +21.8^\circ$  ( $c=0.98$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3375, 2937, 2794, 1762, 1688, 1636, 1508, 1447, 1368, 1292, 1195, 1141

【0628】実施例14と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

【0629】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)-2-メチルプロピル]-3-フェネチルウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン(化合物14-2)

$[\alpha]_D^{20} +11.5^\circ$  ( $c=0.53$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3420, 2970, 2937, 2793, 1680, 1636, 1498, 1448, 1364, 1292, 1202, 1142, 1112, 1002, 751, 702

【0630】・1-[(2S)-2-[3-[2-(2R)-2-(アセチルチオ)-3-メチルブチル]-3-フェネチルウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン(化合物14-3)

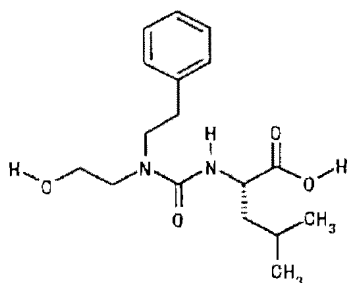
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3382, 2960, 2794, 1687, 1633, 1505, 1462, 1366, 1292, 1230, 1173, 1142

【0631】・1-[(2RS)-3-(アセチルチオ)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-3-メチルブチリル]-4-メチルピペラジン(化合物14-4)

#### 【0632】実施例15

(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-4-メチル吉草酸(化合物15-1)

## 【化 8 4】



【0633】(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-4-メチル吉草酸エチルエステル(化合物1-31、1.00g)をテトラヒドロフラン(3.5ml)-エタノール(2.8ml)の混媒に溶解し、氷冷下、2N水酸化リチウム水溶液(1.7ml)を加えて25分間、さらに室温で1時間攪拌する。反応液に5%クエン酸水溶液を加え酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、標記化合物(化合物15-1)1.02g(定量的)を得る。

【0634】 (化合物 15-1)

$$[\alpha]_D^{20} = -4.7^\circ \quad (c = 0.95, \text{メタノール})$$

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3340, 2957, 1724, 1620, 1536, 1217

【0635】実施例15と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

【0636】・(2S)-2-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3-フェネチルウレイド]-3-フェニルプロピオン酸(化合物15-2)

$[\alpha]_D^{20} = -12.4^\circ$  ( $c=0.50$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3340, 3027, 2933, 1728, 1622, 1526, 1496, 1454, 1418, 1357, 1216, 1079, 1054, 1031, 946, 753, 701

【0637】・(2S)-2-[3-[(2R)-2-  
-ヒドロキシプロピル]-3-フェネチルウレイド]-  
3-フェニルプロピオン酸(化合物15-3)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3362, 3027, 2970, 1728, 1622, 1526, 1497, 1455, 1416, 1375, 1217, 1079, 1057, 753, 701

【0638】・(2RS)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-4-(メチルチオ)酪酸(化合物15-4)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3374, 2918, 1732, 1614, 1532, 1219, 1047, 752, 701

【0639】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシ  
エチル)-3-フェネチルウレイド]-3-(4-ニト 50

ロフェニル) プロピオン酸 (化合物 15-5)

$[\alpha]_D^{20} = -34.4^\circ$  ( $c = 0.52$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3384, 2934, 1725, 1605, 1519, 1454, 1346, 1047

【0640】・(2S)-3-(4-クロロフェニル)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]プロピオン酸(化合物15-6)

10)  $[a]_D^{20} = -46.4^\circ$  ( $c=0.50$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3353, 2933, 1721, 1622, 1529, 1493, 1362, 1217

【0641】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-イソamilureid]-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸(化合物15-7)

$[\alpha]_D^{20} = 28.6^\circ$  (c=0.96, クロロホルム)

20 IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3352, 2955, 1725, 1606, 1520, 1468, 1346, 1219, 1049

【0642】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-(2-ニトロ-4-ビフェニリル)プロピオン酸(化合物15-8)

$[\alpha]_D^{20} = 30.6^\circ$  (c = 0.51, クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3371, 2933, 1726, 1620, 1529, 1358, 1218, 756, 701

【0643】・(2S)-3-[4-(ベンゼンスルホニル)-3-ニトロフェニル]-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]プロピオン酸(化合物15-9)

$[\alpha]_D^{20} = 24.7^\circ$  ( $c = 0.48$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3390, 2932, 1728, 1604, 1544, 1159, 752

40 【0644】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシ  
エチル)-3-フェネチルウレイド]-3-(2-ナフ  
チル)プロピオン酸(化合物15-10)

$$[\alpha]_D^{20} + 3.1^\circ \quad (c = 1, 1, \text{メタノール})$$

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3366, 3025, 2932, 1727, 1620, 1530, 1217, 1047

【0645】・(2R)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-(メチルチオ)プロピオン酸(化合物15-11)

$$[\alpha]_D^{20} + 6.2^\circ \quad (c = 0.5, \text{メタノール})$$

115

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3369, 2921, 1729, 1616, 1526, 1454, 1420, 1367, 1213, 1047, 751, 701

【0646】・(2R)-3-(ベンジルチオ)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]プロピオン酸(化合物15-12)

$[\alpha]_D^{20} -31.8^\circ$  ( $c=0.50$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3382, 2926, 1730, 1615, 1524, 1454, 1418, 1366, 1305, 1210, 1047, 752, 701

【0647】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]プロピオン酸(化合物15-13)

$[\alpha]_D^{20} +1.2^\circ$  ( $c=0.95$ , メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3364, 2932, 1728, 1613, 1511, 1241, 1043

【0648】・(2S)-2-[3-[2-(1-シクロヘキセニル)エチル]-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレイド]プロピオン酸(化合物15-14)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3374, 2929, 1732, 1614, 1537, 1216, 757

【0649】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-(3-メチル-3-ブテニル)ウレイド]プロピオン酸(化合物15-15)

$[\alpha]_D^{20} -66.8^\circ$  ( $c=0.52$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3370, 2937, 1728, 1614, 1536, 1218, 1046, 893, 758

【0650】・2-[3-(2-シクロヘキシルエチル)-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレイド]-2-メチルプロピオン酸(化合物15-16)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3308, 2923, 2851, 1716, 1623, 1530, 1411, 1363, 1276, 1168, 1051, 757

【0651】・1-[3-(2-シクロヘキシルエチル)-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレイド]-1-シクロプロパンカルボン酸(化合物15-17)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3360, 2923, 2851, 1714, 1632, 1529, 1448, 1416, 1273, 1194, 1050, 756

【0652】・1-[3-(2-シクロヘキシルエチル)-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレイド]-1-シクロペンタンカルボン酸(化合物15-18)

mp 126.0~127.5°C (分解)

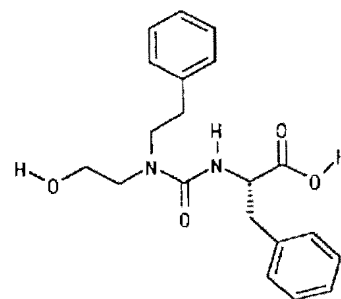
IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3300, 2923, 1670, 1629, 1533, 1302

【0653】実施例16

116

(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-フェニルプロピオン酸(化合物16-1)

【化85】



【0654】窒素雰囲気下、(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-4-フェニルプロピオン酸 ベンジルエステル(化合物1-43, 1.92 g)のテトラヒドロフラン(14 ml)溶液に、20%水酸化パラジウムオンカーボン(200 mg)を加える。水素雰囲気下、2.5日間攪拌する。セライト濾過により水酸化パラジウムオンカーボンを除去し、濾液を減圧濃縮し、標記化合物(化合物16-1) 1.50 g (98%)を得る。

【0655】(化合物16-1)

$[\alpha]_D^{20} -4.6^\circ$  ( $c=0.49$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3357, 2934, 1726, 1623, 1528, 1216, 1047, 752, 701

【0656】実施例16と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

【0657】・(2R)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-フェニルプロピオン酸(化合物16-2)、化合物16-1のエナンチオマー

$[\alpha]_D^{20} +5.1^\circ$  ( $c=0.52$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3339, 3027, 2931, 1726, 1619, 1530, 1216, 1047, 753, 701

【0658】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-(4-イソプロポキシフェニル)プロピオン酸(化合物16-3)

$[\alpha]_D^{20} -53.0^\circ$  ( $c=0.36$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3369, 2977, 1732, 1614, 1510, 1243, 1184, 1121, 1048, 955, 755, 701

【0659】・(2S)-2-[3-[(1RS)-1-(ジメチルアミノ)メチル]-2-ヒドロキシエチル]-3-フェネチルウレイド]-3-フェニルプロピオン酸(化合物16-4)

$[\alpha]_D^{20} -9.8^\circ$  ( $c=0.5$ , メタノール)

117

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3344, 2951, 1722, 1632, 1514, 1402, 1217, 753  
 【0660】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-イソアミルウレイド]-3-フェニルプロピオン酸 (化合物16-5)

$[\alpha]_D^{20}$  -43.5° (c=0.98, メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3339, 2955, 1727, 1611, 1529, 1217, 1049, 757, 701

【0661】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-イソアミルウレイド]-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸 (化合物16-6)

$[\alpha]_D^{20}$  -40.8° (c=0.53, クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3367, 2956, 1732, 1614, 1513, 1249, 1179, 1037, 758

【0662】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-イソアミルウレイド]-2-フェニル酢酸 (化合物16-7)

$[\alpha]_D^{20}$  +57.3° (c=0.45, クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3307, 2956, 1727, 1615, 1520, 1217, 1187, 1049, 758, 698

【0663】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-イソアミルウレイド]-4-メチル吉草酸 (化合物16-8)

$[\alpha]_D^{20}$  -60.1° (c=0.98, クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3342, 2955, 1720, 1612, 1529, 1219, 1048, 756

【0664】・2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-イソアミルウレイド]酢酸 (化合物16-9)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3357, 2957, 1730, 1613, 1538, 1415, 1219, 1048, 759

【0665】・(2S)-3-シクロヘキシル-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-イソアミルウレイド]プロピオン酸 (化合物16-10)

mp 68.5~71.5°C

$[\alpha]_D^{20}$  -62.7° (c=0.96, クロロホルム)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2926, 2611, 1750, 1725, 1620, 1538, 1450, 1367, 1223, 1054

【0666】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-イソアミルウレイド]-3-(4-イミダゾリル)プロピオン酸塩酸塩 (化合物16-11)

118

$[\alpha]_D^{20}$  -21.1° (c=0.53, メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3311, 3133, 2961, 1739, 1621, 1531, 1238, 1046, 832, 760

【0667】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-イソアミルウレイド]-5-(3-トシルグアニジノ)吉草酸 (化合物16-12)

$[\alpha]_D^{20}$  -13.9° (c=0.52, クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3340, 2956, 1723, 1625, 1548, 1412, 1255, 1132, 1082, 815, 756

【0668】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル-3-フェニルウレイド]プロピオン酸 (化合物16-13)

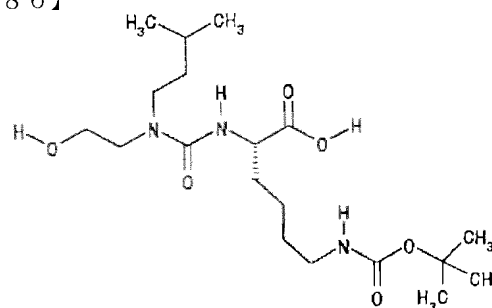
$[\alpha]_D^{20}$  -25.8° (c=1.0, メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3368, 3001, 1738, 1615, 1496

【0669】実施例17

(2S)-6-(t-ブトキシカルボキサミド)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-イソアミルウレイド]ヘキサン酸 (化合物17-1)

【化86】



【0670】窒素雰囲気下、(2S)-6-(ベンジルオキシカルボキサミド)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-イソアミルウレイド]ヘキサン酸 ベンジルエステル (化合物1-73、2.85g) のテトラヒドロフラン (60ml) 溶液に1N塩酸 (12ml) および20%水酸化パラジウムオンカーボン (285mg) を加える。窒素雰囲気下、2時間攪拌する。セライト濾過により水酸化パラジウムオンカーボンを除去する。

【0671】得られる濾液に氷冷下4N水酸化ナトリウム水溶液 (3ml) を加えたのち、トリエチルアミン (1.09g) および二炭酸ジ-t-ブチル (2.36g) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液を順次滴下し、さらに室温で4時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、残さに10%クエン酸水溶液を加え酢酸エチルで抽出する。有機層を10%クエン酸水溶液、水、飽和食塩

水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、標記化合物（化合物17-1）1.92g（88%）を得る。

【0672】（化合物17-1）

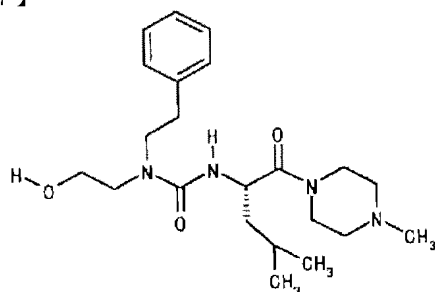
$[\alpha]_D^{20} -37.1^\circ$  ( $c=0.53$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3330, 2956, 1712, 1694, 1631, 1530, 1367, 1251, 1172, 1051, 757

【0673】実施例18

1-[(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-4-メチルバレリル]-4-メチルピペラジン（化合物18-1）

【化87】



【0674】窒素雰囲気下、(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-4-メチル吉草酸（化合物15-1、700mg）、N-メチルピペラジン（0.25ml）および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（440mg）を無水塩化メチレン（10ml）に溶解したのち、氷冷下、N-メチルモルホリン（0.29ml）および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（504mg）を順次加える。氷冷下30分間、室温で2時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、得られる油状物に5%炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、標記化合物（化合物18-1）808mg（92%）を得る。

【0675】（化合物18-1）

$[\alpha]_D^{20} +1.6^\circ$  ( $c=0.99$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3346, 2950, 1631, 1449, 1291, 1223, 1171, 1143

【0676】実施例18と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

【0677】・1-[(2S)-2-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3-フェネチルウレイド]-3-フェニルプロピオニル]-4-メチルピペラジン（化合物18-2）

$[\alpha]_D^{20} +16.6^\circ$  ( $c=0.50$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3358, 2937, 1624, 1528, 1496, 1453, 1290, 1249, 1144, 1001, 750, 701

【0678】・1-[(2S)-2-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3-フェネチルウレイド]-3-フェニルプロピオニル]-4-メチルピペラジン（化合物18-3）

10 IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3362, 2937, 1625, 1522, 1454, 1291, 1234, 1144, 1001, 751, 701

【0679】・1-[(2RS)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-4-(メチルチオ)ブチリル]-4-メチルピペラジン（化合物18-4）

mp 115.7~117.2°C

11 IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3421, 3289, 2932, 2794, 1621, 1532, 1449, 1255, 1218, 1053, 1002, 754, 704

20 【0680】・1-(*t*-ブトキシカルボニル)-4-[(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-(4-ニトロフェニル)プロピオニル]ピペラジン（化合物18-5）

$[\alpha]_D^{20} +11.4^\circ$  ( $c=1.0$ , クロロホルム)

12 IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3400, 2931, 1691, 1630, 1521, 1456, 1420, 1346, 1236, 1167

30 【0681】・1-[(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-(4-ニトロフェニル)プロピオニル]-4-メチルピペラジン（化合物18-6）

$[\alpha]_D^{20} +2.6^\circ$  ( $c=0.53$ , クロロホルム)

13 IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3376, 2941, 1627, 1519, 1451, 1346, 1291, 1224, 1144, 1049, 1000, 751, 700

40 【0682】・1-シクロヘキシル-4-[(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-(4-ニトロフェニル)プロピオニル]ピペラジン（化合物18-7）

$[\alpha]_D^{20} +6.1^\circ$  ( $c=1.0$ , クロロホルム)  
14 IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3341, 2930, 2855, 1627, 1520, 1451, 1346, 1225

50 【0683】・1-[(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-(4-ニトロフェニル)プロピオニル]-4-フェニルピペラジン（化合物18-8）

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3412, 2928, 1627, 1602, 1519, 1346, 1228, 755, 698

【0684】・1-ベンジル-4-[(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-(4-ニトロフェニル)プロピオニル]ピペラジン(化合物18-9)

$[\alpha]_D^{20} + 7.7^\circ$  ( $c=1.0$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3371, 2936, 1626, 1519, 1453, 1346, 1221, 750, 700

【0685】・(2S)-N-[2-(ジイソプロピルアミノ)エチル]-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸アミド(化合物18-10)

$[\alpha]_D^{20} - 12.9^\circ$  ( $c=1.0$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3389, 2968, 1630, 1520, 1346, 751, 700

【0686】・(2S)-N-[2-(ジシクロヘキシルアミノ)エチル]-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸アミド(化合物18-11)

$[\alpha]_D^{20} - 10.3^\circ$  ( $c=0.50$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3301, 2929, 1634, 1520, 1346, 755

【0687】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-N-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸アミド(化合物18-12)

mp 89.0~91.5°C

$[\alpha]_D^{20} - 20.0^\circ$  ( $c=0.50$ , クロロホルム)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3289, 2939, 2804, 1668, 1617, 1518, 1455, 1347, 1284, 1235, 1165, 1012, 700

【0688】・(2S)-N-[2-(*t*-ブトキシカルボキサミド)エチル]-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸アミド(化合物18-13)

$[\alpha]_D^{20} - 25.9^\circ$  ( $c=1.0$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3304, 2976, 2933, 1693, 1625, 1519, 1346, 1168, 753

【0689】・1-[(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-(4-ニトロフェニル)プロピオニル]ピペリジン(化合物

18-14)

$[\alpha]_D^{20} + 11.1^\circ$  ( $c=0.53$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3348, 2939, 1622, 1519, 1346, 1221, 1050, 1016, 855, 750, 700

【0690】・4-[ (2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-(4-ニトロフェニル)プロピオニル]モルホリン(化合物18-15)

$[\alpha]_D^{20} + 9.4^\circ$  ( $c=1.0$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3415, 2927, 2860, 1626, 1519, 1346, 751

【0691】・(2S)-N-(*t*-ブトキシカルボニルメチル)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸アミド(化合物18-16)

$[\alpha]_D^{20} - 17.7^\circ$  ( $c=0.54$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3292, 2979, 2933, 1740, 1663, 1624, 1521, 1346, 1225, 1156, 752

【0692】・(2S)-3-(4-クロロフェニル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]プロピオン酸アミド(化合物18-17)

$[\alpha]_D^{20} - 20.7^\circ$  ( $c=0.51$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3291, 2944, 1714, 1626, 1534, 1493, 1365, 1232, 1092

【0693】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-イソアミルウレイド]-N-メチル-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸アミド(化合物18-18)

$[\alpha]_D^{20} - 18.4^\circ$  ( $c=0.50$ , クロロホルム)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3304, 2957, 1670, 1616, 1519, 1408, 1348, 1047

【0694】・(2S)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-(2-ニトロ-4-ビフェニル)プロピオン酸アミド(化合物18-19)

$[\alpha]_D^{20} - 21.9^\circ$  ( $c=0.50$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3305, 2945, 1626, 1529, 755, 701

【0695】・(2S)-3-[4-(ベンゼンスルホニル)-3-ニトロフェニル]-N-[2-(ジメチル

アミノ) エチル] - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-フェネチルウレイド] プロピオン酸アミド (化合物18-20)

$[\alpha]_D^{20} - 21.0^\circ$  ( $c=0.50$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3297, 2943, 1625, 1544, 752

【0696】・1 - [(2S) - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-フェネチルウレイド] - 3 - (2-ナフチル) プロピオニル] - 4-メチルピペラジン (化合物18-21)

$[\alpha]_D^{20} + 2.0^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3348, 2937, 1626, 1524, 1447, 1225

【0697】・1 - [(2R) - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-フェネチルウレイド] - 3 - (メチルチオ) プロピオニル] - 4-メチルピペラジン (化合物18-22)

$[\alpha]_D^{20} - 4.1^\circ$  ( $c=0.51$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3352, 2921, 1628, 1521, 1455, 1365, 1293, 1224, 1170, 1143, 1047, 1000, 752, 701

【0698】・1 - [(2R) - 3 - (ベンジルチオ) - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-フェネチルウレイド] プロピオニル] - 4-メチルピペラジン (化合物18-23)

mp 88.2~90.7°C

$[\alpha]_D^{20} + 25.2^\circ$  ( $c=0.50$ , メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3423, 3309, 2941, 2788, 1620, 1549, 1451, 1293, 1229, 1141, 1060, 1002, 786, 754, 710

【0699】・1 - [(2S) - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-フェネチルウレイド] - 3-フェニルプロピオニル] - 4-メチルピペラジン (化合物18-24)

$[\alpha]_D^{20} + 14.7^\circ$  ( $c=0.46$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3354, 2938, 1626, 1526, 1452, 751, 701

【0700】・1 - [(2R) - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-フェネチルウレイド] - 3-フェニルプロピオニル] - 4-メチルピペラジン (化合物18-25)、化合物18-24のエナンチオマー

$[\alpha]_D^{20} - 14.6^\circ$  ( $c=0.53$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3348, 2935, 1626, 1526, 1450, 750, 701

【0701】・(2S) - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-フェネチルウレイド] - 3 - (4-イソプロポキシフェニル) プロピオン酸アミド (化合物18-26)

mp 87.5~100.0°C

$[\alpha]_D^{20} - 14.9^\circ$  ( $c=0.32$ , クロロホルム)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3276, 2975, 1669, 1614, 1550, 1510, 1238, 1183, 1119, 1053, 956, 748, 701

【0702】・1 - [(2S) - 2 - [3 - [(1R) S] - 1 - (ジメチルアミノメチル) - 2-ヒドロキシエチル] - 3-フェネチルウレイド] - 3-フェニルプロピオニル] - 4-メチルピペラジン (化合物18-27)

$[\alpha]_D^{20} + 14.3^\circ$  ( $c=0.30$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3420, 2941, 1626, 1496, 1291, 1145, 752

【0703】・(2S) - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-イソアミルウレイド] - 3-フェニルプロピオン酸アミド (化合物18-28)

$[\alpha]_D^{20} - 21.3^\circ$  ( $c=1.0$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3305, 2954, 1630, 1530, 1234, 1051, 754, 701

【0704】・(2S) - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-イソアミルウレイド] - N - [(1S) - 1 - (メチルカルバモイル) エチル] - 3-フェニルプロピオン酸アミド (化合物18-29)

mp 106.5~111.0°C

$[\alpha]_D^{20} - 13.2^\circ$  ( $c=1.0$ , クロロホルム) IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3276, 2950, 1647, 1554, 1456

, 1410, 1050, 701

【0705】・(2S) - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-イソアミルウレイド] - 3 - (4-メトキシフェニル) - N-メチルプロピオン酸アミド (化合物18-30)

mp 96.5~99.0°C

$[\alpha]_D^{20} + 5.2^\circ$  ( $c=0.50$ , クロロホルム)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3270, 2955, 1668, 1620, 1550, 1513, 1410, 1246, 1177, 1042, 824

【0706】・(2S) - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-イソアミルウレイド] - N-メチル-2-フェニル酢酸アミド (化合物18-31)

mp 164.5~165.5°C

125

$[\alpha]_D^{20} +1.7^\circ$  ( $c=0.50$ , メタノール)  
 IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3410, 3274, 2961, 1659, 1618, 1539, 1375, 1361, 1232, 1160, 1087, 727, 700

【0707】・1-[ (2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-イソアミルウレイド]-4-メチルバレリル]-4-メチルピペラジン (化合物18-32)

$[\alpha]_D^{20} +2.2^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)  
 IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3344, 2954, 2868, 1633, 1463, 1172, 1144

【0708】・(2S)-N, 4-ジメチル-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-イソアミルウレイド] 吉草酸アミド (化合物18-33)

$[\alpha]_D^{20} -23.4^\circ$  ( $c=0.48$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3294, 2956, 2871, 1626, 1535, 1469, 1410, 1236, 1051, 756

【0709】・2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-イソアミルウレイド]-N-メチル酢酸アミド (化合物18-34)

mp 124.5~126.0°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3420, 3352, 3272, 2955, 1668, 1616, 1533, 1413, 1237, 1078, 751

【0710】・(2S)-3-シクロヘキシル-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-イソアミルウレイド]-N-メチルプロピオン酸アミド (化合物18-35)

$[\alpha]_D^{20} -21.9^\circ$  ( $c=0.51$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3297, 2924, 1630, 1535, 1468, 1448, 1411, 1235, 1051

【0711】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-イソアミルウレイド]-3-(4-イミダゾリル)-N-メチルプロピオン酸アミド (化合物18-36)

mp 94.0~97.0°C

$[\alpha]_D^{20} +14.3^\circ$  ( $c=0.33$ , ジメチルスルホキシド)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3270, 2956, 1663, 1412, 1241, 1070, 977, 770

【0712】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-イソアミルウレイド]-N-メチル-5-(3-トシルグアニジノ) 吉草酸アミド (化合物18-37)

$[\alpha]_D^{20} +11.6^\circ$  ( $c=0.50$ , クロロホルム)

126

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3335, 2955, 1627, 1550, 1410, 1258, 1132, 1082, 814, 755

【0713】・1-[ (2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル-3-フェネチルウレイド] プロピオニル]-4-メチルピペラジン (化合物18-38)

$[\alpha]_D^{20} -11.4^\circ$  ( $c=0.97$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3417, 2938, 1634, 1455, 1291, 1252, 1077, 1034

【0714】・(2S)-6-(t-ブトキシカルボキサミド)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-イソアミルウレイド]-N-メチルヘキサン酸アミド (化合物18-39)

$[\alpha]_D^{20} -6.2^\circ$  ( $c=0.51$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3308, 2956, 1693, 1632, 1530, 1366, 1251, 1172, 1052, 756

【0715】・1-[ (2S)-3-[4-(ベンジルオキシ) フェニル]-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド] プロピオニル]-4-メチルピペラジン (化合物18-40)

$[\alpha]_D^{20} +2.2^\circ$  ( $c=0.50$ , メタノール)  
 IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3354, 2938, 1623, 1510, 1454, 1240, 1038

【0716】・(2S)-N-[2-(t-ブトキシカルボニル) エチル]-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-(4-ニトロフェニル) プロピオン酸アミド (化合物18-41)

mp 109.0~111.5°C

$[\alpha]_D^{20} -27.2^\circ$  ( $c=0.49$ , クロロホルム)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3271, 3078, 2937, 1729, 1653, 1617, 1521, 1347, 1155, 844, 749, 702

【0717】・1-[ (2S)-2-[3-[2-(1-シクロヘキセニル) エチル]-3-(2-ヒドロキシエチル) ウレイド] プロピオニル]-4-メチルピペラジン (化合物18-42)

$[\alpha]_D^{20} +8.3^\circ$  ( $c=0.99$ , メタノール)  
 IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3361, 2930, 1632, 1520, 1447, 1292, 1225, 754

【0718】・1-[ (2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-(3-メチル-3-ブテニル) ウレイド] プロピオニル]-4-メチルピペラジン (化合物18-43)

$[\alpha]_D^{20} +10.3^\circ$  ( $c=0.47$ , メタノール)



ル)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3355, 2937, 1632, 1526, 1448, 1292, 1225, 1144, 1034, 1002, 890, 757

【0719】・1-[2-[3-(2-シクロヘキシルエチル)-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレイド]-2-メチルプロピオニル]-4-メチルピペラジン(化合物18-44)

mp 50~60°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3294, 2924, 1645, 1627, 1546, 1421, 1356, 1284, 1170, 1140, 1048, 1001, 749

【0720】・1-[1-[3-(2-シクロヘキシルエチル)-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレイド]-1-シクロプロパンカルボニル]-4-メチルピペラジン(化合物18-45)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3338, 2921, 2850, 2796, 1633, 1520, 1446, 1288, 1213, 1143, 1050, 1002, 753

【0721】・1-[1-[3-(2-シクロヘキシルエチル)-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレイド]-1-シクロペンタンカルボニル]-4-メチルピペラジン(化合物18-46)

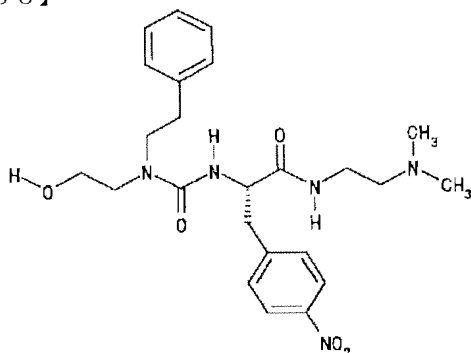
mp 128.5~131.4°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3306, 2927, 1652, 1542, 1444, 1418, 1284, 995, 779

#### 【0722】実施例19

(2S)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸アミド(化合物19-1)

【化88】



【0723】氷冷下、(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸 フェニルエステル(化合物1-35、392mg)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液に、2-(ジメチルアミノ)エチルアミン(362mg)のテトラヒドロフラン(3ml)溶液

を加え、室温で1.5時間攪拌する。反応液を減圧濃縮後、水を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、標記化合物(化合物19-1)314mg(81%)を得る。

【0724】(化合物19-1)

$[\alpha]_D^{20}$  -39.3° (c=0.27, クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3293, 2943, 1625, 1519, 1346, 1231, 1044, 856, 751, 701

【0725】実施例19と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

【0726】・(2S)-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸アミド(化合物19-2)

$[\alpha]_D^{20}$  -35.2° (c=0.50, クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3270, 3100, 2943, 1664, 1615, 1519, 1350, 749

【0727】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-N-[2-(4-モルホリニル)エチル]-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸アミド(化合物19-3)

$[\alpha]_D^{20}$  -17.2° (c=1.0, クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3295, 2941, 1627, 1519, 1346, 1116, 752

【0728】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-(4-ニトロフェニル)-N-[2-(フタルイミド)エチル]プロピオン酸アミド(化合物19-4)

$[\alpha]_D^{20}$  -33.6° (c=0.49, クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3289, 1712, 1622, 1519, 1395, 1346, 1229, 1037, 752, 720

【0729】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-N-[2-[(N-メチル)シクロヘキシルアミノ]エチル]-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸アミド(化合物19-5)

$[\alpha]_D^{20}$  -16.5° (c=0.53, クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3296, 2930, 1624, 1520, 1453, 1409, 1345, 1230, 1048

【0730】・(2S)-N-[2-(ジエチルアミ

129

ノ) エチル] - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-フェネチルウレイド] - 3 - (4-ニトロフェニル) プロピオン酸アミド (化合物19-6)

mp 89.0~92.5°C

$[\alpha]_D^{20}$  -17.6° (c=0.49, クロロホルム)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3274, 2971, 1663, 1617, 1517, 1440, 1347

【0731】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-N-[2-[(N-メチル)フェニルアミノ]エチル]-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸アミド (化合物19-7)

$[\alpha]_D^{20}$  -26.3° (c=0.51, クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3290, 2935, 1660, 1624, 1601, 1519, 1346, 1216

【0732】・(2S)-N-[4-(ジメチルアミノ)ブチル]-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸アミド (化合物19-8)

$[\alpha]_D^{20}$  -81.5° (c=0.51, クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3291, 2940, 1625, 1519, 1346, 750

【0733】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-(4-ニトロフェニル)-N-[2-(2-ピリジル)エチル]プロピオン酸アミド (化合物19-9)

mp 112.0~118.0°C

$[\alpha]_D^{20}$  -26.0° (c=0.51, クロロホルム)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3277, 3090, 2937, 1666, 1612, 1516, 1436, 1347, 1279, 1224, 1049, 748, 703

【0734】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-N-[3-(1-イミダゾリル)プロピル]-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸アミド (化合物19-10)

$[\alpha]_D^{20}$  -46.3° (c=1.0, クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3416, 2938, 1628, 1518, 1346, 750

【0735】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-(4-ニトロフェニル)-N-[2-(1-ピペリジル)エチル]プロピオン酸アミド (化合物19-11)

$[\alpha]_D^{20}$  -15.9° (c=0.49, クロロホルム)

130

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3404, 2937, 1633, 1519, 1345, 749, 700

【0736】・(2S)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-フェニルプロピオン酸アミド (化合物19-12)

mp 97.5~101.2°C

$[\alpha]_D^{20}$  -13.2° (c=0.51, クロロホルム)

10 IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3271, 3087, 2942, 1667, 1617, 1546, 1498, 1455, 1280, 1230, 1048, 748, 699

【0737】・(2S)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロフェニル)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]プロピオン酸アミド (化合物19-13)

mp 108.5~111.0°C

$[\alpha]_D^{20}$  -15.7° (c=0.53, クロロホルム)

20 IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3268, 3088, 2945, 1666, 1614, 1549, 1456, 1417, 1373, 1280, 1227, 1049, 828, 748, 699

【0738】・(2S)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸アミド (化合物19-14)

$[\alpha]_D^{20}$  -4.7° (c=0.50, クロロホルム)

30 IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3293, 2947, 1629, 1515, 1454, 1367, 1238, 1047, 752, 701

【0739】・(2S)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸アミド (化合物19-15)

$[\alpha]_D^{20}$  -10.8° (c=0.50, クロロホルム)

40 IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3287, 2939, 1622, 1513, 1247, 1037, 751

【0740】・(2S)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-(2-チエニル)プロピオン酸アミド (化合物19-16)

$[\alpha]_D^{20}$  -17.4° (c=0.51, クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3295, 2944, 1629, 1531, 1454, 1408, 1231, 1043, 751, 700

50 【0741】・(2S)-N-[2-(ジメチルアミ

ノ) エチル] - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-フェネチルウレイド] - 3 - (2-ナフチル) プロピオン酸アミド (化合物19-17)

$[\alpha]_D^{20} - 8.1^\circ$  ( $c=0.97$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3296, 2945, 1629, 1532, 1233, 1045, 751

【0742】・(2S) - 3 - (4-ビフェニル) - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-フェネチルウレイド] プロピオン酸アミド (化合物19-18)

$[\alpha]_D^{20} - 14.4^\circ$  ( $c=1.0$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3290, 2943, 1626, 1534, 1230, 1094, 757, 699

【0743】・(2S) - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-イソアミルウレイド] - 3 - (4-ニトロフェニル) プロピオン酸アミド (化合物19-19)

$[\alpha]_D^{20} - 31.4^\circ$  ( $c=0.29$ , クロロホルム)

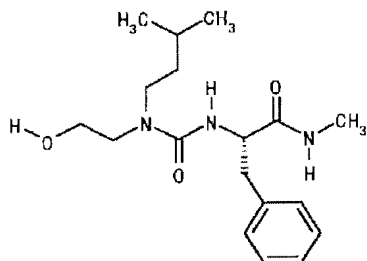
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3290, 2954, 1660, 1624, 1521, 1467, 1346, 1233, 1052, 856, 755

【0744】・(2S) - 3 - (4-ビフェニル) - N - ブチル - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-イソアミルウレイド] プロピオン酸アミド (化合物19-20)

#### 【0745】実施例20

(2S) - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-イソアミルウレイド] - N - メチル - 3-フェニルプロピオン酸アミド (化合物20-1)

#### 【化89】



【0746】窒素雰囲気下、N-メチル-L-フェニルアラニンアミド 塩酸塩 (参考化合物8-2、429mg)、1,1'-カルボニルジイミダゾール (422mg) およびイミダゾール (136mg) を無水テトラヒドロフラン (7ml) に懸濁し、室温で20分間攪拌する。反応液に、N-(2-ヒドロキシエチル) イソアミルアミン (参考化合物13-2、525mg) の無水テトラヒドロフラン (3ml) 溶液を加え、0.5時間加熱還流する。反応液を減圧濃縮後、10%クエン酸水溶

液を加え酢酸エチルで抽出する。有機層を10%クエン酸水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、標記化合物 (化合物20-1) 626mg (93%) を得る。

【0747】(化合物20-1)

$[\alpha]_D^{20} + 9.4^\circ$  ( $c=0.24$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3295, 2955, 1625, 1537, 1234, 1051

【0748】実施例20と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

【0749】・(2S) - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-イソブチルウレイド] - N - メチル - 3-フェニルプロピオン酸アミド (化合物20-2)

$[\alpha]_D^{20} + 8.3^\circ$  ( $c=0.54$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3296, 2958, 1626, 1531, 1339, 1269, 1042

【0750】・(2S) - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3 - (4-メチルペンチル) ウレイド] - N - メチル - 3-フェニルプロピオン酸アミド (化合物20-3)

$[\alpha]_D^{20} - 3.5^\circ$  ( $c=0.56$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3340, 2954, 1630, 1531, 1468, 1411, 1367, 1231, 1164, 1051

【0751】・(2S) - 2 - [3 - (3,3-ジメチルブチル) - 3 - (2-ヒドロキシエチル) ウレイド] - N - メチル - 3-フェニルプロピオン酸アミド (化合物20-4)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3294, 2954, 2360, 1625, 1534, 1411, 1365, 1246, 1051, 754, 699

【0752】・(2S) - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-フェネチルウレイド] - N - メチル - 3-フェニルプロピオン酸アミド (化合物20-5)

$[\alpha]_D^{20} - 3.0^\circ$  ( $c=0.49$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3294, 2929, 1626, 1537, 1497, 1410, 1232, 750, 700

【0753】・(2S) - 2 - [3 - [2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル] - 3-イソアミルウレイド] - N - メチル - 3-フェニルプロピオン酸アミド (化合物20-6)

$[\alpha]_D^{20} + 4.6^\circ$  ( $c=0.36$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3305, 2955, 1626, 1519, 1455, 1411, 1367, 1239, 1048, 754, 700

【0754】・(2S)-2-[3-[(1RS)-2-ヒドロキシ-1-(フェニルチオメチル)エチル]-3-イソアミルウレイド]-N-メチル-3-フェニルプロピオン酸アミド(化合物20-7)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3297, 2955, 1626, 1519, 1237, 1088, 1026, 748, 699

【0755】・(2S)-N, N-ジメチル-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-イソアミルウレイド]-3-フェニルプロピオン酸アミド(化合物20-8)

$[\alpha]_D^{20} +45.1^\circ$  ( $c=0.99$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3349, 2955, 1632, 1530, 1422, 1235, 1054, 754, 701

【0756】・(2S)-N, N-ジメチル-2-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3-イソアミルウレイド]-3-フェニルプロピオン酸アミド(化合物20-9)

$[\alpha]_D^{20} +43.2^\circ$  ( $c=1.0$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3418, 2955, 1634, 1538, 1240, 1058, 946, 752, 702

【0757】・(2S)-N, N-ジメチル-2-[3-(4-ヒドロキシブチル)-3-イソアミルウレイド]-3-フェニルプロピオン酸アミド(化合物20-10)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3418, 2927, 1628, 1522, 754, 701

【0758】・(2S)-N, N-ジメチル-2-[3-[(1RS)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]-3-イソアミルウレイド]-3-フェニルプロピオン酸アミド(化合物20-11)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3406, 2955, 1626, 1495, 753, 701

【0759】・(2S)-N, N-ジメチル-2-[3-[(1RS)-1-(ヒドロキシメチル)-3-フェニルプロピル]-3-イソアミルウレイド]-3-フェニルプロピオン酸アミド(化合物20-12)

【0760】・(2S)-N, N-ジメチル-2-[3-[(1RS)-2-ヒドロキシ-1-(フェノキシメチル)エチル]-3-イソアミルウレイド]-3-フェニルプロピオン酸アミド(化合物20-13)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3413, 2955, 1628, 1497, 1243, 754

【0761】・(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-イソアミルウレイド]-N-メチル-4-フェニル酪酸アミド(化合物20-14)

$[\alpha]_D^{20} -17.3^\circ$  ( $c=0.51$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3292, 2955, 1624, 1537, 1410, 1234, 1052, 754, 700

【0762】・(2S)-2-[3-[(1R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシエチル]-3-イソアミルウレイド]-3-(4-ビフェニル)-N-ブチルプロピオン酸アミド(化合物20-15)

$[\alpha]_D^{20} +22.6^\circ$  ( $c=0.70$ , ジメチルスルホキシド)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3421, 2957, 2060, 1626, 1558, 1520, 1291, 760, 698

【0763】・4-[ (2S)-2-[3-[2-(1-アダマンチル)エチル]-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレイド]プロピオニル]モルホリン(化合物20-16)

$[\alpha]_D^{20} +6.1^\circ$  ( $c=0.97$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3372, 2902, 2846, 1628, 1520, 1448, 1361, 1346, 1300, 1270, 1224, 1117, 1030, 754

【0764】・4-[ (2S)-2-[3-(2-シクロヘキシルエチル)-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレイド]プロピオニル]モルホリン(化合物20-17)

$[\alpha]_D^{20} +6.5^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3360, 2922, 2851, 1632, 1520, 1446, 1372, 1301, 1270, 1226, 1116, 1030, 754

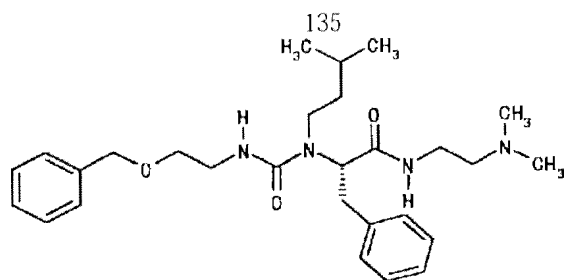
【0765】・1-[ (2S)-2-[3-[2-(1-アダマンチル)エチル]-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン(化合物20-18)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3356, 2902, 2846, 2796, 1628, 1522, 1448, 1374, 1292, 1221, 1144, 1051, 1002, 754

【0766】実施例21

(2S)-2-[3-[2-(ベンジルオキシ)エチル]-1-イソアミルウレイド]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-フェニルプロピオン酸アミド(化合物21-1)

【化90】



【0767】窒素雰囲気下、2-（ベンジルオキシ）エチルアミン 塩酸塩（参考化合物12-3、203mg）、1, 1'-カルボニルジイミダゾール（233mg）およびイミダゾール（74mg）を無水テトラヒドロフラン（9ml）に懸濁し、室温で15分間攪拌する。反応液に、N<sup>1</sup>-[2-（ジメチルアミノ）エチル]-N<sup>2</sup>-イソアミル-L-フェニルアラニンアミド 2塩酸塩（参考化合物9-1、341mg）を加え、一晚加熱還流する。反応液を減圧濃縮後、10%炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出する。有機層を10%炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、標記化合物（化合物21-1）386mg（89%）を得る。

【0768】（化合物21-1）

$[\alpha]_D^{20} -43.5^\circ$  ( $c=0.51$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3294, 2952, 1634, 1524, 1455, 1366, 1289, 1099, 748, 699

【0769】実施例21と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

【0770】・2-[3-[(1R)-1-ベンジル-2-（ベンジルオキシ）エチル]-1-イソアミルウレイド]-N-[2-（ジメチルアミノ）エチル]酢酸アミド（化合物21-2）

$[\alpha]_D^{20} +21.1^\circ$  ( $c=0.49$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3384, 2956, 1634, 1527, 751

【0771】・2-[3-[(1S)-1-ベンジル-2-（ベンジルオキシ）エチル]-1-イソアミルウレイド]-N-[2-（ジメチルアミノ）エチル]酢酸アミド（化合物21-3）、化合物21-2のエナンチオマー

$[\alpha]_D^{20} -21.8^\circ$  ( $c=0.48$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3295, 2953, 1633, 1533, 746, 699

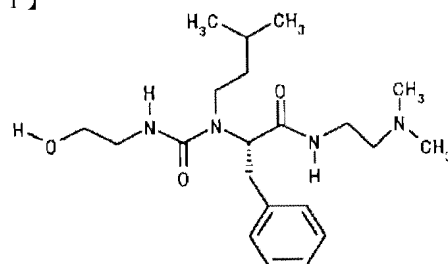
【0772】実施例22

(2S)-N-[2-（ジメチルアミノ）エチル]-2

136

-[3-（2-ヒドロキシエチル）-1-イソアミルウレイド]-3-フェニルプロピオン酸アミド（化合物22-1）

【化91】



【0773】窒素雰囲気下、(2S)-2-[3-[2-（ベンジルオキシ）エチル]-1-イソアミルウレイド]-N-[2-（ジメチルアミノ）エチル]-3-フェニルプロピオン酸アミド（化合物21-1、300mg）のメタノール（10ml）溶液に、20%水酸化パラジウムオンカーボン（30mg）を加える。窒素雰囲気下、4.5時間攪拌する。セライト濾過により水酸化パラジウムオンカーボンを除去し、濾液を減圧濃縮する。濃縮液を酢酸エチルに溶解し、10%炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、標記化合物（化合物22-1）167mg（68%）を得る。

【0774】（化合物22-1）

$[\alpha]_D^{20} -44.8^\circ$  ( $c=0.47$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3320, 2953, 1657, 1629, 1531, 1457, 1291, 1076, 751, 700

【0775】実施例22と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

【0776】・2-[3-[(1R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシエチル]-1-イソアミルウレイド]-N-[2-（ジメチルアミノ）エチル]酢酸アミド（化合物22-2）

$[\alpha]_D^{20} +17.8^\circ$  ( $c=0.31$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3386, 2958, 1656, 1546, 1466, 1273, 1032, 750, 701

【0777】・2-[3-[(1S)-1-ベンジル-2-ヒドロキシエチル]-1-イソアミルウレイド]-N-[2-（ジメチルアミノ）エチル]酢酸アミド（化合物22-3）、化合物22-2のエナンチオマー

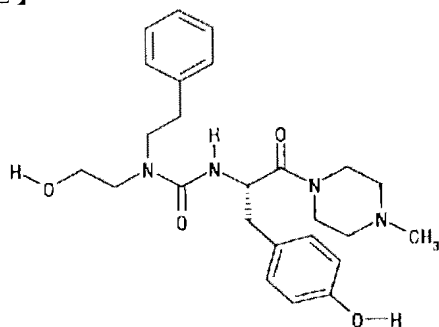
$[\alpha]_D^{20} -40.6^\circ$  ( $c=0.22$ , ジメチルスルホキシド)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3413, 2957, 1636, 1542, 1248, 1088, 701

## 【0778】実施例23

1-[(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオニル]-4-メチルピペラジン(化合物23-1)

## 【化92】



【0779】窒素雰囲気下、1-[(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]プロピオニル]-4-メチルピペラジン(化合物18-40、1.09g)のテトラヒドロフラン(2ml)-メタノール(2ml)溶液に、20%水酸化パラジウムオンカーボン(200mg)を加える。窒素雰囲気下、3日間攪拌する。セライト濾過により水酸化パラジウムオンカーボンを除去し、濾液を減圧濃縮し、標記化合物(化合物23-1)685mg(75%)を非晶性粉末として得る。

## 【0780】(化合物23-1)

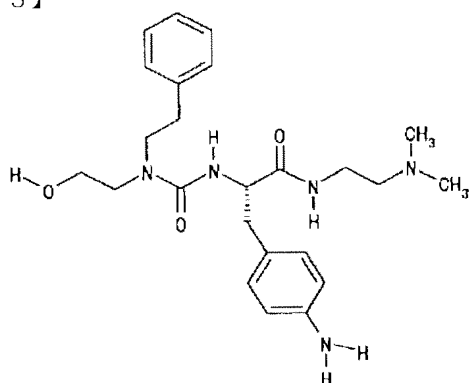
$[\alpha]_D^{20} + 20.0^\circ$  (c=0.54, メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3364, 1626, 1515, 1452, 1229, 1029

## 【0781】実施例24

(2S)-3-(4-アミノフェニル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]プロピオン酸アミド(化合物24-1)

## 【化93】



【0782】窒素雰囲気下、(2S)-N-[2-(ジ

メチルアミノ)エチル]-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸アミド(化合物19-1、921mg)のエタノール(30ml)溶液に、5%パラジウムカーボン(92mg)を加える。窒素雰囲気下、3時間攪拌する。セライト濾過によりパラジウムカーボンを除去し、濾液を減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(化合物24-1)418mg(49%)を非晶性粉末として得る。

## 【0783】(化合物24-1)

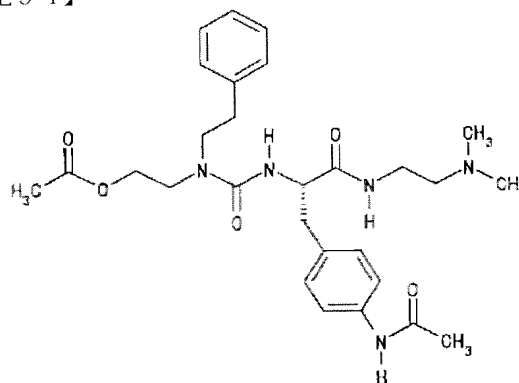
$[\alpha]_D^{20} - 23.8^\circ$  (c=0.48, クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3346, 2945, 1627, 1517, 1408, 1367, 1274, 1181, 1043, 753, 702

## 【0784】実施例25

(2S)-2-[3-(2-アセトキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-[4-(アセチルアミノ)フェニル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]プロピオン酸アミド(化合物25-1)

## 【化94】



【0785】窒素雰囲気下、(2S)-3-(4-アミノフェニル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]プロピオン酸アミド(化合物24-1、265mg)を無水塩化メチレン(5ml)に溶解し攪拌する。氷冷下、トリエチルアミン(152mg)を加え、無水酢酸(123mg)の無水塩化メチレン(1ml)溶液を滴下し、そのまま30分間、さらに室温で1.5時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、残さに10%炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(化合物25-1)200mg(63%)を結晶として得る。

## 【0786】(化合物25-1)

mp 87.0~100°C

139

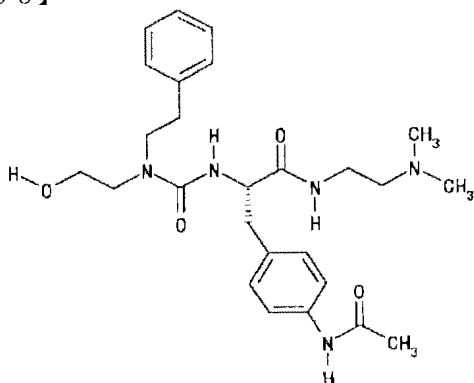
$[\alpha]_D^{20} -2.7^\circ$  ( $c=0.50$ , クロロホルム)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3292, 2943, 1742, 1665, 1625, 1539, 1455, 1412, 1370, 1319, 1232, 1040, 748, 702

## 【0787】実施例 26

(2S)-3-[4-(アセチルアミノ)フェニル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]プロピオン酸アミド (化合物 26-1)

## 【化 95】



【0788】(2S)-2-[3-(2-アセトキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-[4-(アセチルアミノ)フェニル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]プロピオン酸アミド (化合物 25-1, 158mg) をテトラヒドロフラン (3ml) に溶解し、氷冷下、1N 水酸化リチウム水溶液 (1.7ml) を加えて 40 分間攪拌する。反応液をクロロホルムで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮し、標記化合物 (化合物 26-1) 140mg (97%) を結晶として得る。

## 【0789】(化合物 26-1)

mp 132.0~137.0°C

$[\alpha]_D^{20} -4.2^\circ$  ( $c=0.51$ , クロロホルム)

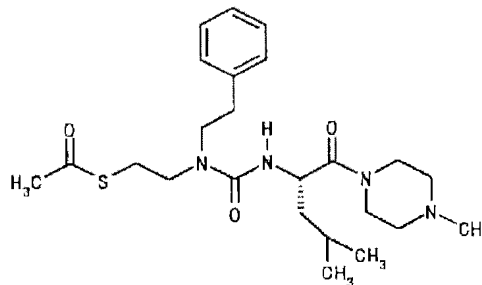
IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3288, 3095, 2939, 1667, 1613, 1541, 1411, 1372, 1320, 1242, 1052, 754, 700

## 【0790】実施例 27

1-[ (2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-4-メチルパレリル]-4-メチルピペラジン (化合物 27-1)

## 【化 96】

140



【0791】窒素雰囲気下、1-[ (2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-4-メチルパレリル]-4-メチルピペラジン (化合物 18-1, 500mg) およびトリフェニルホスフィン (654mg) を無水テトラヒドロフラン (3ml) に溶解し、塩-氷冷却下で 30 分間攪拌する。液温を 5°C に保ちながら、アゾジカルボン酸 ジエチルエステル (435mg) の無水テトラヒドロフラン (1ml) 溶液およびチオ酢酸 (0.2ml) の無水テトラヒドロフラン (2ml) 溶液を順次滴下する。1 時間攪拌したのち、反応液に 10% 炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、エーテルで抽出する。有機層を 10% 炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (化合物 27-1) 472mg (82%) を得る。

## 【0792】(化合物 27-1)

$[\alpha]_D^{20} +1.2^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2953, 1689, 1633, 1447, 1290, 1217, 1172, 1141

【0793】実施例 27 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

【0794】・1-[ (2S)-2-[3-[3-(アセチルチオ)プロピル]-3-フェネチルウレイド]-3-フェニルプロピオニル]-4-メチルピペラジン (化合物 27-2)

$[\alpha]_D^{20} +10.4^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3351, 2939, 1690, 1628, 1496, 1454, 1291, 1249, 1217, 1142, 1002, 753, 701

【0795】・1-[ (2S)-2-[3-[ (2R)-2-(アセチルチオ)プロピル]-3-フェネチルウレイド]-3-フェニルプロピオニル]-4-メチルピペラジン (化合物 27-3)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3370, 2937, 1684, 1633, 1497, 1454, 1355, 1291, 1248, 1218, 1143, 1116, 1002, 751, 701

【0796】・1-[ (2RS)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]

—4— (メチルチオ) ブチリル] —4—メチルピペラジン (化合物27-4)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3367, 2936, 2792, 1688, 1634, 1522, 1445, 1294, 1213, 1002, 750, 701

【0797】・1— [(2S) —2— [3— [2— (アセチルチオ) エチル] —3—フェネチルウレイド] —3— (4—ニトロフェニル) プロピオニル] —4— (t—ブトキシカルボニル) ピペラジン (化合物27-5)

$[\alpha]_D^{20} +6.9^\circ$  ( $c=0.50$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3368, 2977, 2929, 1694, 1640, 1520, 1417, 1365, 1346, 1286, 1235, 1167

【0798】・1— [(2S) —2— [3— [2— (アセチルチオ) エチル] —3—フェネチルウレイド] —3— (4—ニトロフェニル) プロピオニル] —4—メチルピペラジン (化合物27-6)

$[\alpha]_D^{20} -2.0^\circ$  ( $c=0.49$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3368, 2939, 1687, 1633, 1519, 1447, 1346, 1291, 1217, 1142, 752, 700

【0799】・1— [(2S) —2— [3— [2— (アセチルチオ) エチル] —3—フェネチルウレイド] —3— (4—ニトロフェニル) プロピオニル] —4—シクロヘキシルピペラジン (化合物27-7)

$[\alpha]_D^{20} -28.8^\circ$  ( $c=0.53$ , ジメチルスルホキシド)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3366, 2929, 1690, 1633, 1519, 1452, 1345, 1281, 1217, 1138

【0800】・1— [(2S) —2— [3— [2— (アセチルチオ) エチル] —3—フェネチルウレイド] —3— (4—ニトロフェニル) プロピオニル] —4—フェニルピペラジン (化合物27-8)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3429, 1536, 1519, 1345, 1228, 757, 698

【0801】・1— [(2S) —2— [3— [2— (アセチルチオ) エチル] —3—フェネチルウレイド] —3— (4—ニトロフェニル) プロピオニル] —4—ベンジルピペラジン (化合物27-9)

$[\alpha]_D^{20} -6.7^\circ$  ( $c=1.0$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3426, 1634, 1519, 1345, 747

【0802】・(2S) —2— [3— [2— (アセチルチオ) エチル] —3—フェネチルウレイド] —N— [2— (ジイソプロピルアミノ) エチル] —3— (4—ニトロフェニル) プロピオン酸アミド (化合物27-10)

$[\alpha]_D^{20} -38.1^\circ$  ( $c=0.99$ , クロロホルム)

ム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3442, 2968, 1628, 1521, 1345

【0803】・(2S) —2— [3— [2— (アセチルチオ) エチル] —3—フェネチルウレイド] —N— [2— (ジシクロヘキシルアミノ) エチル] —3— (4—ニトロフェニル) プロピオン酸アミド (化合物27-11)

$[\alpha]_D^{20} -27.0^\circ$  ( $c=0.52$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3428, 2929, 1628, 1520, 1345

【0804】・(2S) —2— [3— [2— (アセチルチオ) エチル] —3—フェネチルウレイド] —N— [2— (4—メチルピペラジン-1-イル) エチル] —3— (4—ニトロフェニル) プロピオン酸アミド (化合物27-12)

mp 103.0~105.5°C (分解)

$[\alpha]_D^{20} -19.4^\circ$  ( $c=0.50$ , クロロホルム)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3289, 2936, 2794, 1694, 1664, 1619, 1519, 1347, 1284, 1166, 747, 699

【0805】・(2S) —2— [3— [2— (アセチルチオ) エチル] —3—フェネチルウレイド] —N— [2— (t—ブトキシカルボキサミド) エチル] —3— (4—ニトロフェニル) プロピオン酸アミド (化合物27-13)

mp 66.4~73.7°C

$[\alpha]_D^{20} -11.3^\circ$  ( $c=0.52$ , メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3305, 2977, 2932, 1711, 1697, 1658, 1622, 1520, 1346, 750

【0806】・1— [(2S) —2— [3— [2— (アセチルチオ) エチル] —3—フェネチルウレイド] —3— (4—ニトロフェニル) プロピオニル] ピペリジン (化合物27-14)

$[\alpha]_D^{20} +3.5^\circ$  ( $c=0.51$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3369, 2939, 1688, 1633, 1519, 1445, 1345, 1215, 1136, 749, 700

【0807】・4— [(2S) —2— [3— [2— (アセチルチオ) エチル] —3—フェネチルウレイド] —3— (4—ニトロフェニル) プロピオニル] モルホリン (化合物27-15)

$[\alpha]_D^{20} -2.6^\circ$  ( $c=0.50$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3422, 1634, 151



9, 1346, 1114, 749, 700

【0808】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-N-(t-ブトキシカルボニル)メチル-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸アミド(化合物27-16)

mp 125.5~130.0°C

$[\alpha]_D^{20} -39.2^\circ$  (c=0.53, クロロホルム)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3299, 2981, 174

1, 1674, 1620, 1522, 1348, 1222, 1155

【0809】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-3-(4-クロロフェニル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]プロピオン酸アミド(化合物27-17)

mp 111.0~115.0°C

$[\alpha]_D^{20} -12.0^\circ$  (c=0.31, クロロホルム)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3290, 2939, 166

3, 1618, 1545, 1493, 1454, 1355, 1229

【0810】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-イソamilウレイド]-N-メチル-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸アミド(化合物27-18)

mp 109.0~116.0°C

$[\alpha]_D^{20} -35.0^\circ$  (c=0.50, クロロホルム)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3303, 2957, 169

4, 1668, 1617, 1516, 1469, 1346, 1237, 1134, 1109

【0811】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(2-ニトロ-4-ビフェニル)プロピオン酸アミド(化合物27-19)

mp 90°C

$[\alpha]_D^{20} -24.1^\circ$  (c=0.52, クロロホルム)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3286, 2940, 1692, 1664, 1621, 1530, 1355, 700

【0812】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-3-[4-(ベンゼンスルホニル)-3-ニトロフェニル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]プロピオン酸アミド(化合物27-20)

$[\alpha]_D^{20} -22.3^\circ$  (c=0.55, クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3305, 2943, 1668, 1628, 1544, 1160, 753

【0813】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-3-(2-ナフチル)プロピオニル]-4-メチルピペラジン(化合物27-21)

$[\alpha]_D^{20} +14.5^\circ$  (c=1.1, メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2937, 1688, 1632, 1527, 1447, 1216, 1142

【0814】・1-[(2R)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-3-(メチルチオ)プロピオニル]-4-メチルピペラジン(化合物27-22)

$[\alpha]_D^{20} -6.0^\circ$  (c=0.5, メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3368, 2937, 2794, 1689, 1636, 1525, 1446, 1356, 1292, 1253, 1212, 1142, 1001, 751, 701

【0815】・1-[(2R)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-3-(ベンジルチオ)プロピオニル]-4-メチルピペラジン(化合物27-23)

$[\alpha]_D^{20} -23.4^\circ$  (c=0.50, メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3367, 2938, 2794, 1689, 1633, 1494, 1453, 1356, 1293, 1213, 1141, 1002, 753, 701

【0816】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-3-フェニルプロピオニル]-4-メチルピペラジン(化合物27-24)

$[\alpha]_D^{20} +19.6^\circ$  (c=0.52, メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3359, 2937, 1689, 1631, 1526, 1453, 1215, 1142, 751, 700

【0817】・1-メチル-4-[(2S)-2-[3-フェネチル-3-[2-(ピバロイルチオ)エチル]ウレイド]-3-フェニルプロピオニル]ピペラジン(化合物27-25)

$[\alpha]_D^{20} +19.3^\circ$  (c=0.98, メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3349, 2968, 2936, 1675, 1632, 1525, 1455, 950, 750, 700

【0818】・1-メチル-4-[(2S)-2-[3-[2-(ニコチノイルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-3-フェニルプロピオニル]ピペラジン(化合物27-26)

$[\alpha]_D^{20} +17.3^\circ$  (c=0.57, メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3370, 2938, 1632, 1528, 1453, 1218, 916, 751, 701

【0819】・1-[ (2R)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-3-フェニルプロピオニル]-4-メチルピペラジン(化合物27-27)、化合物27-24のエナンチオマー  
 $[\alpha]_D^{20} -18.1^\circ$  ( $c=0.52$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3364, 2937, 2794, 1687, 1636, 1522, 1496, 1453, 1291, 1142, 750, 700

【0820】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-イソプロポキシフェニル)プロピオン酸アミド(化合物27-28)

mp 110.0~112.5°C  
 $[\alpha]_D^{20} -4.3^\circ$  ( $c=0.30$ , クロロホルム)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3283, 2974, 1695, 1664, 1618, 1550, 1510, 1240, 1132, 954, 750, 702

【0821】・1-[ (2S)-2-[3-[ (1R S)-2-(アセチルチオ)-1-(ジメチルアミノメチル)エチル]-3-フェネチルウレイド]-3-フェニルプロピオニル]-4-メチルピペラジン(化合物27-29)

$[\alpha]_D^{20} +11.8^\circ$  ( $c=0.56$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2939, 2793, 1690, 1633, 1455, 1292, 1142, 752

【0822】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-イソアミルウレイド]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-フェニルプロピオン酸アミド(化合物27-30)

$[\alpha]_D^{20} +5.5^\circ$  ( $c=0.50$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3285, 2954, 1694, 1659, 1620, 1544, 1228, 1135

【0823】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-イソアミルウレイド]-N-[ (1S)-1-(メチルカルバモイル)エチル]-3-フェニルプロピオン酸アミド(化合物27-31)

$[\alpha]_D^{20} -7.6^\circ$  ( $c=1.0$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3293, 3064, 1629, 1534, 1227, 1135, 754, 700

【0824】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-イソアミルウレイド]-3-(4

ーメトキシフェニル)-N-メチルプロピオン酸アミド(化合物27-32)

mp 113.0~118.0°C

$[\alpha]_D^{20} -9.1^\circ$  ( $c=0.52$ , クロロホルム)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3309, 2959, 1695, 1667, 1616, 1545, 1514, 1247, 1136, 1036, 948, 832

【0825】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-イソアミルウレイド]-N-メチル-2-フェニル酢酸アミド(化合物27-33)

$[\alpha]_D^{20} +1.3^\circ$  ( $c=0.79$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3304, 2956, 2360, 1688, 1629, 1513, 1411, 1355, 1214, 1135, 950, 755, 698

【0826】・1-[ (2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-イソアミルウレイド]-4-メチルバレリル]-4-メチルピペラジン(化合物27-34)

$[\alpha]_D^{20} +8.0^\circ$  ( $c=0.51$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2954, 2868, 1691, 1632, 1462, 1291, 1140

【0827】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-イソアミルウレイド]-N, 4-ジメチル吉草酸アミド(化合物27-35)

$[\alpha]_D^{20} -24.4^\circ$  ( $c=0.97$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3295, 2956, 1661, 1623, 1537, 1235, 1136, 757

【0828】・2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-イソアミルウレイド]-N-メチル酢酸アミド(化合物27-36)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3399, 2956, 1633, 1535, 1412, 1299, 1236, 1136, 951, 756

【0829】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-イソアミルウレイド]-3-シクロヘキシル-N-メチルプロピオン酸アミド(化合物27-37)

$[\alpha]_D^{20} -23.1^\circ$  ( $c=0.54$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3295, 2923, 1693, 1660, 1623, 1537, 1489, 1448, 1355, 1235, 1136

【0830】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-イソアミルウレイド]-3-(4-イミダゾリル)-N-メチルプロピオン酸アミド(化合物27-38)

$[\alpha]_D^{20} -16.1^\circ$  ( $c=0.12$ , クロロホルム)

ム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3292, 2956, 2361, 1633, 1532, 1411, 1236, 1135, 950, 756

【0831】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-イソアミルウレイド]-N-メチル-5-(3-トシルグアニジノ)吉草酸アミド(化合物27-39)

$[\alpha]_D^{20}$  -7.2° (c=0.51, クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3338, 2955, 1630, 1549, 1410, 1259, 1132, 1083, 755

【0832】・1-[ (2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-1-メチル-3-フェネチルウレイド]プロピオン] -4-メチルピペラジン(化合物27-40)

$[\alpha]_D^{20}$  -14.6° (c=1.0, クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2937, 2792, 1692, 1644, 1548, 1141, 1076

【0833】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸アミド(化合物27-41)

mp 71~86°C

$[\alpha]_D^{20}$  -30.7° (c=0.49, クロロホルム)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3292, 3085, 1693, 1664, 1621, 1519, 1347, 1287, 1227, 1135, 951, 860, 748, 700

【0834】・(2S)-2-[3-[2-(ベンゾイルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸アミド(化合物27-42)

$[\alpha]_D^{20}$  -56.5° (c=0.47, クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3408, 1632, 1519, 1345, 1208, 913, 750, 690

【0835】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸アミド(化合物27-43)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3282, 2942, 1691, 1663, 1618, 1520, 1346, 750

【0836】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-N-[2-(4-モルホリニル)エチル]-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸アミド(化合物27-44)

$[\alpha]_D^{20}$  -31.4° (c=0.50, クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3368, 2941, 1667, 1631, 1519, 1454, 1346, 1116, 701

【0837】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-3-(4-ニトロフェニル)-N-[2-(フタルイミド)エチル]プロピオン酸アミド(化合物27-45)

mp 110°C

$[\alpha]_D^{20}$  -41.6° (c=0.53, クロロホルム)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3284, 1716, 1668, 1618, 1519, 1395, 1345, 1280, 1227, 1137, 1108, 720, 703

【0838】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-N-[2-(N-メチル)シクロヘキシルアミノ]エチル]-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸アミド(化合物27-46)

mp 90°C

$[\alpha]_D^{20}$  -29.7° (c=0.47, クロロホルム)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3295, 2930, 1693, 1661, 1622, 1520, 1452, 1346, 1281, 1136

【0839】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸アミド(化合物27-47)

mp 65°C

$[\alpha]_D^{20}$  -34.7° (c=0.49, クロロホルム)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3293, 2970, 1692, 1620, 1612, 1520, 1452, 1346, 1228, 1135

【0840】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-N-[2-(N-メチル)フェニルアミノ]エチル]-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸アミド(化合物27-48)

mp 129.0~131.0°C

$[\alpha]_D^{20}$  -44.1° (c=0.51, クロロホルム)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3284, 2928, 1693, 1665, 1618, 1518, 1450, 1347, 1280, 1135

【0841】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-N-[4-(ジメチルアミノ)ブチル]-3-(4-ニトロフェ

ニル) プロピオン酸アミド (化合物27-49)

$[\alpha]_D^{20} -26.2^\circ$  ( $c=0.53$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3283, 2940, 1694, 1661, 1619, 1519, 1347, 748

【0842】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-3-(4-ニトロフェニル)-N-[2-(2-ピリジル)エチル] プロピオン酸アミド (化合物27-50)

mp 106.0~112.5°C

$[\alpha]_D^{20} -39.5^\circ$  ( $c=0.50$ , クロロホルム)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3282, 3084, 2929, 1692, 1667, 1618, 1519, 1436, 1346, 1228, 1135, 1108, 749, 701

【0843】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-N-[3-(1-イミダゾリル)プロピル]-3-(4-ニトロフェニル) プロピオン酸アミド (化合物27-51)

$[\alpha]_D^{20} -33.9^\circ$  ( $c=0.49$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3294, 2938, 1672, 1630, 1519, 1346, 1227, 753

【0844】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-3-(4-ニトロフェニル)-N-[2-(1-ピペリジル)エチル] プロピオン酸アミド (化合物27-52)

mp 104.0~106.0°C

$[\alpha]_D^{20} -20.5^\circ$  ( $c=0.53$ , クロロホルム)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3291, 2934, 1694, 1664, 1620, 1520, 1347, 1132, 747, 700

【0845】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-フェニルプロピオン酸アミド (化合物27-53)

mp 111.5~114.5°C

$[\alpha]_D^{20} -3.7^\circ$  ( $c=0.51$ , クロロホルム)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3290, 2939, 1693, 1662, 1620, 1542, 1497, 1454, 1229, 1135, 749, 700

【0846】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロフェニル) プロピオン酸アミド (化合物27-54)

mp 90°C

$[\alpha]_D^{20} -6.1^\circ$  ( $c=0.48$ , クロロホルム)

ム)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3286, 2943, 1695, 1662, 1621, 1542, 1511, 1454, 1354, 1224, 1135, 949, 749, 700

【0847】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸アミド (化合物27-55)

$[\alpha]_D^{20} -20.8^\circ$  ( $c=0.37$ , ジメチルスルホキシド)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3290, 2946, 1629, 1516, 1454, 1357, 1229, 1137, 1029, 952, 831, 753, 701

【0848】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-メトキシフェニル) プロピオン酸アミド (化合物27-56)

mp 95.5~106.0°C (分解)

$[\alpha]_D^{20} -5.3^\circ$  ( $c=1.0$ , クロロホルム)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3288, 2941, 1695, 1664, 1619, 1547, 1250

【0849】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(2-チエニル) プロピオン酸アミド (化合物27-57)

mp 89.0~92.0°C (分解)

$[\alpha]_D^{20} -8.4^\circ$  ( $c=0.99$ , クロロホルム)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3280, 2941, 1691, 1664, 1620, 1549, 1498, 1292, 1229, 1136, 700

【0850】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(2-ナフチル) プロピオン酸アミド (化合物27-58)

$[\alpha]_D^{20} -7.2^\circ$  ( $c=0.50$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3291, 2942, 1690, 1660, 1622, 1538, 751

【0851】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-3-(4-ビフェニリル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル] プロピオン酸アミド (化合物27-59)

$[\alpha]_D^{20} -10.5^\circ$  ( $c=1.0$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3294, 2942, 1663, 1626, 1535, 1488, 759, 700

【0852】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-イソアミルウレイド]-N-[2

151

— (ジメチルアミノ) エチル] — 3 — (4-ニトロフェニル) プロピオン酸アミド (化合物27-60)

mp 112.5~114.5°C (分解)

$[\alpha]_D^{20} -20.1^\circ$  (c=0.51, クロロホルム)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3290, 2954, 1696, 1663, 1618, 1520, 1349, 1237, 1137, 954, 860

【0853】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-イソアミルウレイド]-3-(4-ビフェニル)-N-ブチルプロピオン酸アミド (化合物27-61)

mp 101.5~103.7°C

$[\alpha]_D^{20} -22.9^\circ$  (c=0.51, ジメチルスルホキシド)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3279, 3096, 2958, 1696, 1664, 1617, 1546, 1227, 1135, 759, 698

【0854】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-イソアミルウレイド]-N-メチル-3-フェニルプロピオン酸アミド (化合物27-62)

mp 116.5~120.5°C

$[\alpha]_D^{20} -16.5^\circ$  (c=0.97, クロロホルム)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3299, 3087, 2955, 1695, 1671, 1620, 1544, 1412, 1230, 1135, 700

【0855】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-イソブチルウレイド]-N-メチル-3-フェニルプロピオン酸アミド (化合物27-63)

$[\alpha]_D^{20} -6.7^\circ$  (c=0.02, メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3299, 2960, 1693, 1664, 1621, 1543, 1135, 950

【0856】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(4-メチルペンチル)ウレイド]-N-メチル-3-フェニルプロピオン酸アミド (化合物27-64)

$[\alpha]_D^{20} -20.9^\circ$  (c=0.09, クロロホルム)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3298, 2954, 1691, 1661, 1622, 1537, 1494, 1410, 1367, 1136

【0857】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(3,3-ジメチルブチル)ウレイド]-N-メチル-3-フェニルプロピオン酸アミド (化合物27-65)

$[\alpha]_D^{20} -13.1^\circ$  (c=0.33, クロロホルム)

152

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3294, 2956, 1693, 1666, 1620, 1537, 1411, 1228, 1136, 756

【0858】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-N-メチル-3-フェニルプロピオン酸アミド (化合物27-66)

$[\alpha]_D^{20} -21.7^\circ$  (c=0.68, クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3295, 2934, 1689, 1661, 1622, 1536, 1410, 1228, 1136, 753, 700

【0859】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)-1-(アセチルチオメチル)エチル]-3-イソアミルウレイド]-N-メチル-3-フェニルプロピオン酸アミド (化合物27-67)

$[\alpha]_D^{20} -8.8^\circ$  (c=0.93, クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3307, 2956, 1694, 1630, 1516, 1355, 1134, 957, 756

【0860】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)-1-(フェニルチオメチル)エチル]-3-イソアミルウレイド]-N-メチル-3-フェニルプロピオン酸アミド (化合物27-68)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2955, 1690, 1624, 1513, 1439, 1354, 1231, 1132, 956, 743, 696

【0861】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-イソアミルウレイド]-N,N-ジメチル-3-フェニルプロピオン酸アミド (化合物27-69)

$[\alpha]_D^{20} +47.6^\circ$  (c=0.50, クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3340, 2955, 1692, 1633, 1531, 1421, 1136, 952, 754, 701

【0862】・(2S)-2-[3-[3-(アセチルチオ)プロピル]-3-イソアミルウレイド]-N,N-ジメチル-3-フェニルプロピオン酸アミド (化合物27-70)

$[\alpha]_D^{20} +34.3^\circ$  (c=1.0, クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3343, 2955, 1694, 1634, 1531, 1494, 1267, 1134, 954, 753, 701

【0863】・(2S)-2-[3-[4-(アセチルチオ)ブチル]-3-イソアミルウレイド]-N,N-ジメチル-3-フェニルプロピオン酸アミド (化合物27-71)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2962, 1732, 1694, 1634, 1505, 1255, 755

【0864】・(2S)-2-[3-[(1R)-2-(アセチルチオ)-1-フェニルエチル]-3-イソアミルウレイド]-N,N-ジメチル-3-フェニルプロピオン酸アミド (化合物27-72)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2927, 1694, 1634, 1495, 756, 701

【0865】・(2S)-2-[3-[(1R)-1-(アセチルチオメチル)-3-フェニルプロピル]-3-イソアミルウレイド]-N,N-ジメチル-3-フェニルプロピオン酸アミド (化合物27-73)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3423, 2927, 1691, 1634, 1496, 1260, 1133, 754, 700

【0866】・(2S)-2-[3-[(1R)-2-(アセチルチオ)-1-(フェノキシメチル)エチル]-3-イソアミルウレイド]-N,N-ジメチル-3-フェニルプロピオン酸アミド (化合物27-74)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2955, 1693, 1634, 1495, 1242, 755

【0867】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-イソアミルウレイド]-N-メチル-4-フェニル酪酸アミド (化合物27-75)

$[\alpha]_D^{20}$  -9.9° (c=0.50, クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3291, 2955, 1694, 1660, 1621, 1538, 1410, 1225, 1134, 749, 699

【0868】・(2S)-2-[3-[(1R)-2-(アセチルチオ)-1-ベンジルエチル]-3-イソアミルウレイド]-3-(4-ビフェニル)-N-ブチルプロピオン酸アミド (化合物27-76)

$[\alpha]_D^{20}$  -16.7° (c=1.1, ジメチルスルホキシド)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3422, 3306, 2957, 1689, 1661, 1624, 1512, 1225, 1133, 759, 699

【0869】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-1-イソアミルウレイド]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-フェニルプロピオン酸アミド (化合物27-77)

$[\alpha]_D^{20}$  -43.7° (c=0.30, クロロホルム)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3350, 2954, 1690, 1661, 1632, 1528, 1466, 1365, 1243, 1133, 753, 700

【0870】・2-[3-[(1R)-2-(アセチルチオ)-1-ベンジルエチル]-1-イソアミルウレイド]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]酪酸アミド (化合物27-78)

ド (化合物27-78)

【0871】・2-[3-[(1S)-2-(アセチルチオ)-1-ベンジルエチル]-1-イソアミルウレイド]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]酪酸アミド (化合物27-79)、化合物27-78のエナンチオマー

$[\alpha]_D^{20}$  -3.2° (c=0.47, クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3312, 2954, 1634, 1532, 1244, 752

【0872】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-イソアミルウレイド]-6-(t-ブトキシカルボキサミド)-N-メチルヘキサン酸アミド (化合物27-80)

$[\alpha]_D^{20}$  -14.6° (c=0.37, クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3305, 2955, 1693, 1624, 1534, 1365, 1248, 1172, 1136, 756

【0873】・1-[2-(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオニル]-4-メチルピペラジン (化合物27-81)

$[\alpha]_D^{20}$  +20.4° (c=0.50, メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3232, 3009, 2940, 2800, 1684, 1626, 1515, 1450, 1248

【0874】・(2S)-3-[4-(アセチルアミノ)フェニル]-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]プロピオン酸アミド (化合物27-82)

mp 95°C (分解)

$[\alpha]_D^{20}$  -5.3° (c=0.48, クロロホルム)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3279, 2941, 1668, 1614, 1540, 1411, 1369, 1318, 1138, 750, 702

【0875】・(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-N-[2-(t-ブトキシカルボニル)エチル]-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸アミド (化合物27-83)

mp 142.0~143.5°C

$[\alpha]_D^{20}$  -35.0° (c=0.52, クロロホルム)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3298, 1729, 1695, 1676, 1661, 1617, 1550, 1517, 1348, 1158, 747, 735, 697

【0876】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-[2-(1-シクロヘキシル)エチル]ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン(化合物27-84)

$[\alpha]_D^{20} +10.3^\circ$  ( $c=1.1$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3370, 2929, 2793, 1690, 1632, 1529, 1447, 1292, 1214, 1140, 1002

【0877】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(3-メチル-3-ブチル)ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン(化合物27-85)

$[\alpha]_D^{20} +32.2^\circ$  ( $c=0.50$ , クロロホルム)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3368, 2937, 1689, 1634, 1531, 1447, 1291, 1214, 1141, 1002

【0878】・1-[2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロヘキシルエチル)ウレイド]-2-メチルプロピオニル]-4-メチルピペラジン(化合物27-86)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3369, 2923, 1644, 1524, 1426, 1291, 1224, 1169, 1139, 1004, 753

【0879】・1-[1-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロヘキシルエチル)ウレイド]-1-シクロプロパンカルボニル]-4-メチルピペラジン(化合物27-87)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3338, 2981, 2923, 2851, 1650, 1524, 1446, 1288, 1214, 1142, 1109, 754

【0880】・1-[1-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロヘキシルエチル)ウレイド]-1-シクロペンタンカルボニル]-4-メチルピペラジン(化合物27-88)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3377, 2922, 2850, 2794, 1648, 1522, 1448, 1291, 1143, 1110, 753

【0881】・4-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-[2-(1-アダマンチル)エチル]ウレイド]プロピオニル]モルホリン(化合物27-89)

$[\alpha]_D^{20} +12.9^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3380, 2902, 2847, 2677, 1692, 1633, 1514, 1446, 1357, 1296, 1271, 1238, 1214, 1116, 1030, 754

【0882】・4-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロヘキシルエチル)ウレイド]プロピオニル]モルホリン(化合物27

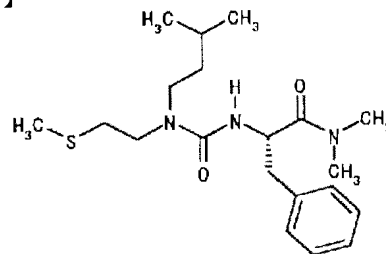
-90)

【0883】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-[2-(1-アダマンチル)エチル]ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン(化合物27-91)

【0884】実施例28

(2S)-N,N-ジメチル-2-[3-イソアミル-3-[2-(メチルチオ)エチル]ウレイド]-3-フェニルプロピオン酸アミド(化合物28-1)

【化97】



【0885】窒素雰囲気下、N<sup>1</sup>, N<sup>1</sup>-ジメチル-L-フェニルアラニンアミド 塩酸塩(参考化合物8-3, 206mg)、1, 1'-カルボニルジイミダゾール(190mg)およびイミダゾール(61mg)を無水テトラヒドロフラン(3.5ml)に懸濁し、室温で20分間攪拌する。反応液に、N-[2-(メチルチオ)エチル]イソアミルアミン(参考化合物13-28, 161mg)の無水テトラヒドロフラン(1.5ml)溶液を加え、1時間加熱還流する。反応液を減圧濃縮後、10%クエン酸水溶液を加えエーテルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(化合物28-1)306mg(89%)を得る。

【0886】(化合物28-1)

$[\alpha]_D^{20} +39.1^\circ$  ( $c=0.96$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3338, 2955, 1632, 1496, 1420, 1295, 1236, 753, 701

【0887】実施例28と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

【0888】・(2S)-3-(4-ビフェニル)-N-ブチル-2-[3-イソアミル-3-[2-(メチルチオ)エチル]ウレイド]プロピオン酸アミド(化合物28-2)

mp 134.0~136.2°C

$[\alpha]_D^{20} -17.5^\circ$  ( $c=0.52$ , ジメチルスルホキシド)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3284, 3090, 2957, 1667, 1617, 1546, 1236, 759, 697

【0889】・1-[(2S)-2-[3-(2-シクロヘキシル)エチル-3-[2-(メチルチオ)エチル]ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン(化合物28-3)

IR(Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3352, 2921, 2850, 2794, 1633, 1506, 1447, 1292, 1213, 1142, 1002, 754

【0890】・1-[(2S)-2-[3-[2-(メチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン(化合物28-4)

IR(Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3418, 2976, 2937, 2794, 1632, 1510, 1292, 1215

【0891】・(2S)-3-(4-ビフェニル)-N-ブチル-2-[3-イソアミル-3-[2-(フェニルチオ)エチル]ウレイド]プロピオン酸アミド(化合物28-5)

mp 111.0~111.7°C

$[\alpha]_D^{20} -15.2^\circ$  ( $c=0.48$ , ジメチルスルホキシド)

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3284, 3078, 2956, 1666, 1617, 1550, 1234, 737, 690

【0892】・(2S)-3-(4-ビフェニル)-N-ブチル-2-[3-[(1RS)-1-(エトキシカルボニル)-2-(フェニルチオ)エチル]-3-イソアミルウレイド]プロピオン酸アミド(化合物28-6)

IR(Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3310, 2957, 1736, 1626, 1520, 1411, 1368, 1301, 1231, 1093

【0893】・(2S)-2-[3-[(2RS)-2-(*t*-ブトキシカルボニル)-3-(フェニルチオ)プロピル]-3-イソアミルウレイド]-N-メチル-3-フェニルプロピオン酸アミド(化合物28-7)

$[\alpha]_D^{20} -28.2^\circ$  ( $c=0.40$ , クロロホルム)

IR(Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3299, 2956, 1712, 1664, 1624, 1536, 1150

【0894】・(2S)-2-[3-[(2RS)-2-(*t*-ブトキシカルボニル)-3-(フェニルチオ)プロピル]-3-イソブチルウレイド]-N-メチル-3-フェニルプロピオン酸アミド(化合物28-8)

$[\alpha]_D^{20} -29.6^\circ$  ( $c=0.48$ , クロロホルム)

IR(Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3301, 2959, 1712, 1622, 1536, 1258, 1150

【0895】・1-[(2S)-2-[3-[2-(1-アダマンチル)エチル]-3-[2-(メチルチオ)エチル]ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラ

ジン(化合物28-9)

$[\alpha]_D^{20} +10.0^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)  
IR(Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3419, 2903, 2846, 1632, 1508, 1448

【0896】・1-[(2S)-2-[3-(2-シクロペンチルエチル)-3-[2-(メチルチオ)エチル]ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン(化合物28-10)

$[\alpha]_D^{20} +8.3^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)  
IR(Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3349, 2942, 1632, 1504, 1446

【0897】・1, 1'-[(2S, 2'S)-2, 2'-[3, 3'-ビス(2-シクロヘキシルエチル)-3, 3'-[2, 2'-(ジチオ)ジエチル]ジウレイド]ジプロピオニル]-4, 4'-ジメチルジピペラジン(化合物28-11)

IR(Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3350, 2922, 1632, 1510, 1447

【0898】・1, 1'-[(2S, 2'S)-2, 2'-[3, 3'-ビス[2-(1-アダマンチル)エチル]-3, 3'-[2, 2'-(ジチオ)ジエチル]ジウレイド]ジプロピオニル]-4, 4'-ジメチルジピペラジン(化合物28-12)

【0899】・1, 1'-(ジメチル)-4, 4'-[(2S, 2'S)-2, 2'-[3, 3'-ジフェネチル-3, 3'-[2, 2'-(ジチオ)ジエチル]ジウレイド]ジプロピオニル]ジピペラジン(化合物28-13)

IR(Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3352, 1632, 1454, 1292

【0900】・1, 1'-ジメチル-4, 4'-[(2S, 2'S)-2, 2'-[3, 3'-[2, 2'-(ジチオ)ジエチル]ジウレイド]ジプロピオニル]ジピペラジン(化合物28-14)

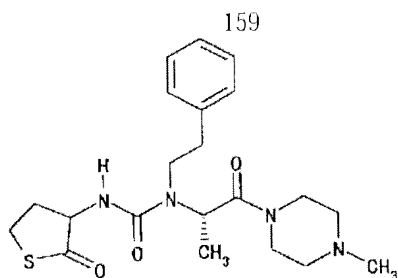
$[\alpha]_D^{20} -8.1^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)  
IR(Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3341, 2976, 2938, 2796, 1632, 1555, 1446, 1367, 1293, 1237, 1173, 1144, 1074, 1034, 1002

【0901】実施例29

1-メチル-4-[(2S)-2-[3-[(3RS)-2-オキソテトラヒドロチオフェン-3-イル]-1-フェネチルウレイド]プロピオニル]ピペラジン(化合物29-1)

【化98】





【0902】窒素雰囲気下、DL-ホモシステイン チ  
オラクトン 塩酸塩 (280mg)、1, 1'-カルボ  
ニルジイミダゾール (324mg) およびイミダゾール  
(124mg) を無水テトラヒドロフラン (5ml) に  
懸濁し、室温で15分間攪拌する。反応液に、1-メチ  
ル-4-[(2S)-2-(フェネチルアミノ)プロピ  
オニル]ピペラジン (参考化合物10-3、500m  
g) の無水テトラヒドロフラン (5ml) 溶液を加え、  
20分間加熱還流する。反応液に10%炭酸水素ナトリ  
ウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出する。有機層を水、  
飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥  
後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムク  
ロマトグラフィで精製し、標記化合物 (化合物29-  
1) 592mg (78%) を得る。

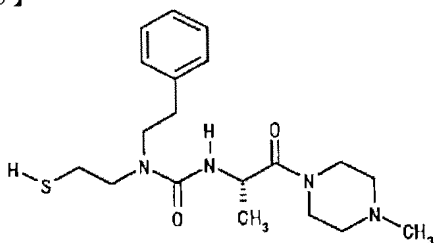
【0903】(化合物29-1)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2940, 1704, 163  
2, 1524, 1454, 1291, 1253

【0904】実施例30

1-[(2S)-2-[3-(2-メルカプトエチル)  
-3-フェネチルウレイド]プロピオニル]-4-メチ  
ルピペラジン (化合物30-1)

【化99】



【0905】窒素雰囲気下、1-[(2S)-2-[3-  
-2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウ  
レイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン (化  
合物13-2、36.6g) をメタノール (87ml) に  
溶解し、氷冷する。1N水酸化ナトリウム水溶液 (87  
ml) を滴下し、氷冷で10分間攪拌する。氷冷下、反  
応液に10%クエン酸水溶液を加えpH7とする。減圧  
濃縮後、10%炭酸水素ナトリウム水溶液 (300m  
l) を加えて、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽  
和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮  
する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラ  
フィで精製し、標記化合物 (化合物30-1) を得る。

【0906】実施例30と同様の方法を用いて以下の化  
合物が得られる。

【0907】・1-[(2S)-2-[3-(2-メル  
カプトエチル)-3-フェネチルウレイド]プロピル]  
-4-メチルピペラジン (化合物30-2)

$[\alpha]_D^{20} +9.8^\circ$  ( $c=0.44$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3345, 2936, 279  
3, 1630, 1529, 1451, 1293

【0908】・1-[(2S)-2-[3-(2-メル  
カプトエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-フェ  
ニルプロピオニル]-4-メチルピペラジン (化合物3  
0-3)

$[\alpha]_D^{20} +12.5^\circ$  ( $c=0.52$ , メタノー  
ル)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3343, 2937, 279  
5, 1628, 1528, 1452, 1291, 121  
5, 1144, 1002, 751, 700

【0909】・(2S)-6-(t-ブトキシカルボキ  
サミド)-2-[3-イソアミル-3-(2-メルカプ  
トエチル)ウレイド]-N-メチルヘキサノ酸アミド  
(化合物30-4)

mp 119.0~124.0°C

$[\alpha]_D^{20} -14.5^\circ$  ( $c=0.50$ , クロロホル  
ム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3322, 2934, 254  
5, 1711, 1653, 1619, 1530, 141  
0, 1366, 1246, 1166

【0910】・1-[(2S)-2-[3-(2-メル  
カプトエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-フェ  
ニルプロピオニル]ピペラジン (化合物30-5)

【0911】・1-[(2S)-2-[3-(2-シク  
ロヘキシルエチル)-3-(2-メルカプトエチル)ウ  
レイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン (化  
合物30-6)

mp 85.5~88.0°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2925, 2848, 279  
1, 2544, 1647, 1621, 1534, 145  
1, 1290, 1219, 1142

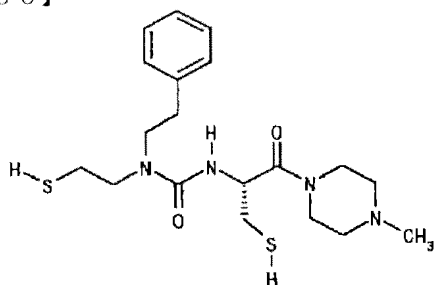
【0912】・1-[(2S)-2-[3-(2-シク  
ロペンチルエチル)-3-(2-メルカプトエチル)ウ  
レイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン (化  
合物30-7)

【0913】・1-[(2S)-2-[3-[2-(1  
-アダマンチル)エチル]-3-(2-メルカプトエチ  
ル)ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン  
(化合物30-8)

【0914】実施例31

1-[(2R)-3-メルカプト-2-[3-(2-メル  
カプトエチル)-3-フェネチルウレイド]プロピオ  
ニル]-4-メチルピペラジン (化合物31-1)

【化100】

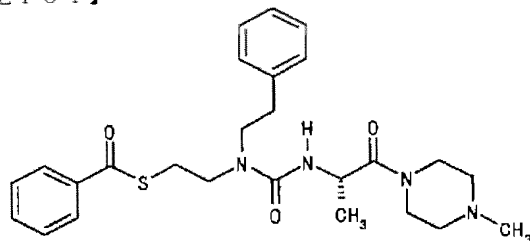


【0915】窒素雰囲気下、ドライアイス-メタノールで冷却しながら、液体アンモニア（60ml）に1-[(2R)-3-(ベンジルチオ)-2-[3-[2-(ベンジルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン（化合物13-45、1.05g）の無水テトラヒドロフラン（10ml）溶液を滴下したのち、金属ナトリウム（271mg）を着色が消えなくなるまで少量ずつ加え、そのまま1時間攪拌する。反応液に塩化アンモニウム結晶を加えて脱色したのち、室温で窒素ガスを通じながらアンモニアを留去する。得られる残さに10%炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮し、標記化合物（化合物31-1）を得る。

【0916】実施例32

1-[(2S)-2-[3-[2-(ベンゾイルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン（化合物32-1）

【化101】



【0917】窒素雰囲気下、1-[(2S)-2-[3-(2-メルカプトエチル)-3-フェネチルウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン（化合物30-1、32.9g）をクロロホルム（87ml）に溶解し攪拌する。氷冷下、トリエチルアミン（13.3ml）

1)を加え、塩化ベンゾイル（10.1ml）を滴下し、25分間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、残さに10%炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出する。有機層を10%炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、標記化合物（化合物32-1）を得る。

【0918】（化合物32-1）

10 IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3374, 2937, 2794, 1637, 1529, 1448, 1366, 1292, 1209, 1175, 1144, 1030, 1001

【0919】実施例32と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

【0920】・1-[(2S)-2-[3-[2-(イソプロピルカルバモイルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン（化合物32-2）

20  $[\alpha]_D^{20} +18.7^\circ$  ( $c=1.0$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3264, 2974, 2938, 2797, 1632, 1536, 1454, 1362, 1291, 1218, 1172, 1144

【0921】・1-[(2R)-3-(アセチルチオ)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン（化合物32-3）

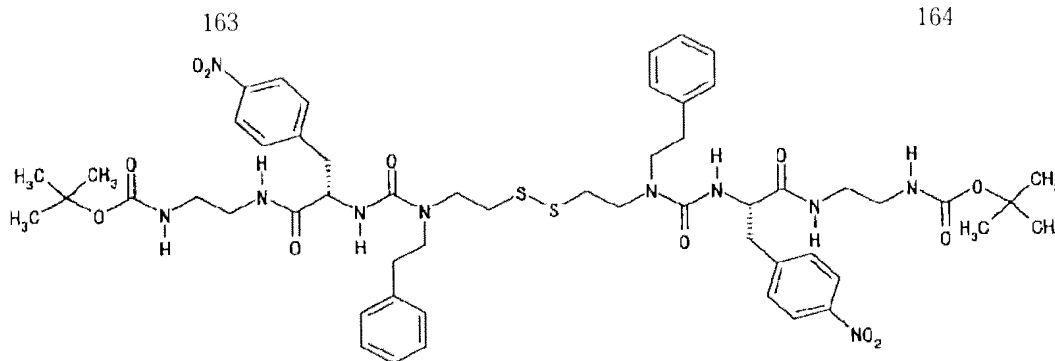
30  $[\alpha]_D^{20} -24.3^\circ$  ( $c=0.53$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3363, 2937, 2794, 1689, 1638, 1528, 1450, 1355, 1293, 1255, 1212, 1138, 1001, 954, 752, 702

【0922】実施例33

(2S, 2'S)-N, N'-ビス[2-(t-ブトキシカルボキサミド)エチル]-3, 3'-ビス(4-ニトロフェニル)-2, 2'-[3, 3'-ジフェネチル-3, 3'-[2, 2'-(ジチオ)ジエチル]ジウレイド]ビス(プロピオン酸アミド)（化合物33-1）

【化102】



【0923】(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-N-[2-(*t*-ブトキシカルボキサミド)エチル]-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸アミド(化合物27-13、800mg)をテトラヒドロフラン(5ml)に溶解し、1Nアンモニア水(7ml)を加え、室温で3.5日間攪拌する。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、標記化合物(化合物33-1)738mg(99%)を得る。

【0924】(化合物33-1)

$[\alpha]_D^{20} -15.3^\circ$  ( $c=0.57$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3293, 2977, 2933, 1708, 1660, 1619, 1520, 1346, 1168, 755

【0925】実施例33と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

【0926】(2S, 2'S)-N, N'-ビス[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3, 3'-ビス(4-ニトロフェニル)-2, 2'-[3, 3'-ジフェネチル-3, 3'-[2, 2'-(ジチオ)ジエチル]ジウレイド]ビス(プロピオン酸アミド)(化合物33-2)

$[\alpha]_D^{20} -21.0^\circ$  ( $c=0.48$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3291, 2940, 1658, 1620, 1520, 1346, 751

【0927】(2S, 2'S)-2, 2'-[3, 3'-ジイソブチル-3, 3'-[2, 2'-(ジチオ)ジエチル]ジウレイド]-N, N'-ジメチル-3, 3'-ジフェニルビス(プロピオン酸アミド)(化合物33-3)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3298, 3090, 2960, 1664, 1621, 1538, 1386, 1366

【0928】(2S, 2'S)-2, 2'-[3, 3'-ジイソアミル-3, 3'-[2, 2'-(ジチオ)ジエチル]ジウレイド]-N, N'-ジメチル-

3, 3'-ジフェニルビス(プロピオン酸アミド)(化合物33-4)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3300, 3091, 2955, 1667, 1621, 1538, 1367, 1300

【0929】(2S, 2'S)-N, N'-ビス[(1S)-1-(メチルカルバモイル)エチル]-2, 2'-[3, 3'-ジイソアミル-3, 3'-[2, 2'-(ジチオ)ジエチル]ジウレイド]-3, 3'-ジフェニルビス(プロピオン酸アミド)(化合物33-5)

$[\alpha]_D^{20} -20.2^\circ$  ( $c=0.19$ , クロロホルム)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3305, 2956, 1668, 1626, 1541, 1228, 732, 699

【0930】1, 1'-ジメチル-4, 4'-[(2S, 2'S)-2, 2'-[3, 3'-ジフェネチル-3, 3'-[(2RS, 2'RS)-2, 2'-(ジチオ)ジプロピル]ジウレイド]-3, 3'-ジフェニルジプロピオニル]ジピペラジン(化合物33-6)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3357, 2938, 1628, 1514, 1454, 1364, 1291, 1218, 1172, 1143, 1002, 752, 700

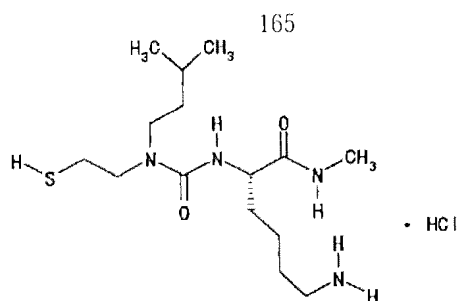
【0931】1, 1'-[(2S, 2'S)-2, 2'-[3, 3'-ビス(2-シクロペンチルエチル)-3, 3'-[2, 2'-(ジチオ)ジエチル]ジウレイド]ジプロピオニル]-4, 4'-ジメチルジピペラジン(化合物33-7)

【0932】1, 1'-[(2S, 2'S)-2, 2'-[3, 3'-ビス[2-(1-アダマンチル)エチル]-3, 3'-[2, 2'-(ジチオ)ジエチル]ジウレイド]ジプロピオニル]-4, 4'-ジメチルジピペラジン(化合物33-8)

【0933】実施例34

(2S)-6-アミノ-2-[3-イソアミル-3-(2-メルカプトエチル)ウレイド]-N-メチルヘキサ酸アミド 塩酸塩(化合物34-1)

【化103】

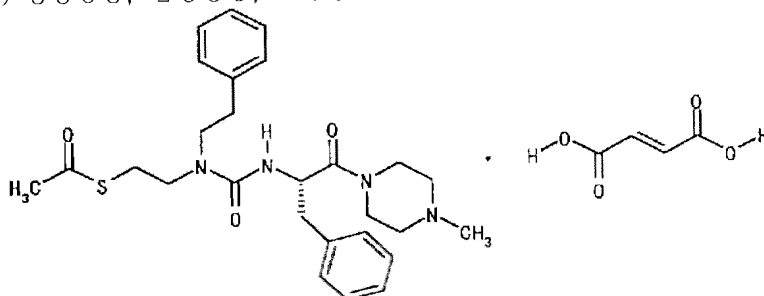


【0934】窒素雰囲気下、(2S)-6-(*t*-ブトキシカルボキサミド)-2-[3-イソアミル-3-(2-メルカプトエチル)ウレイド]-N-メチルヘキササン酸アミド(化合物30-4、346mg)のクロロホルム(4ml)溶液に4.6N塩化水素酢酸エチル溶液(2ml)を加える。1時間攪拌したのち、減圧濃縮すると、標記化合物(化合物34-1)292mg(99%)を得る。

【0935】(化合物34-1)

$[\alpha]_D^{20} +10.4^\circ$  ( $c=0.48$ , ジメチルスルホキシド)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3303, 2955, 169\*20



【0939】1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-3-フェニルプロピオニル]-4-メチルピペラジン(化合物27-24、16.39g)をエーテル(150ml)に溶解し、氷冷下、フマル酸(3.83g)のメタノール(100ml)溶液を加える。減圧濃縮して得られる油状物をジエチルケトン(40ml)に溶解し、一晚冷蔵庫に放置すると、標記化合物(化合物35-1)9.04g(45%)を結晶として得る。

【0940】(化合物35-1)

mp 117.5~120.3°C

$[\alpha]_D^{20} +25.3^\circ$  ( $c=0.99$ , メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3400, 3025, 2936, 2464, 1718, 1693, 1636, 1530, 1498, 1452, 1360, 1284, 1172, 979, 790, 754, 703

【0941】実施例35と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

【0942】・1-[(2RS)-3-(アセチルチオ)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-3-メチル

\*4, 1622, 1532, 1366, 1247, 1171, 757

【0936】実施例34と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

【0937】・(2S, 2'S)-N, N'-ビス(2-アミノエチル)-3, 3'-ビス(4-ニトロフェニル)-2, 2'-[3, 3'-ジフェネチル-3, 3'-[2, 2'-(ジチオ)ジエチル]ジウレイド]ビス(プロピオン酸アミド) 2塩酸塩(化合物34-2)  $[\alpha]_D^{20} -15.3^\circ$  ( $c=0.99$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2929, 1624, 1518, 1345, 748, 700

【0938】実施例35

1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-3-フェニルプロピオニル]-4-メチルピペラジン フマル酸塩(化合物35-1)

【化104】

1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-3-メチル

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3391, 2936, 2794, 1686, 1636, 1509, 1453, 1364, 1294, 1249, 1202, 1143, 1110

【0943】・1-[(2S)-2-[3-(2-メルカプトエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-フェニルプロピオニル]-4-メチルピペラジン フマル酸塩(化合物35-3)

$[\alpha]_D^{20} +14.9^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール) IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3343, 3006, 2527, 1710, 1632, 1529, 1452, 1366, 1246, 979, 752, 702

【0944】・1-[(2S)-2-[3-[2-(ベンゾイルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン L-酒石酸塩(化合物35-4)

mp 126.5~131.5°C

$[\alpha]_D^{20} +29.9^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3270, 3026, 173

6, 1662, 1614, 1518, 1458, 1301, 1250, 1210, 1130, 1080, 1020, 976, 916, 688

【0945】・1-[(2S)-2-[3-(2-メルカプトエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-フェニルプロピオニル]ピペラジン フマル酸塩(化合物35-5)

$[\alpha]_D^{20} +16.1^\circ$  (c=0.53, メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3348, 3027, 1717, 1636, 1522, 1455, 1369, 1247, 1083, 1029, 979, 750, 701

【0946】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロヘキシルエチル)ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン L-酒石酸塩(化合物35-6)

mp 106~111°C

$[\alpha]_D^{20} +27.4^\circ$  (c=1.0, メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3308, 2924, 2851, 1693, 1632, 1514, 1452, 1300, 1250, 1215, 1130, 1083, 1018

【0947】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロヘキシルエチル)ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン クエン酸塩(化合物35-7)

mp 75°C(分解)

$[\alpha]_D^{20} +18.3^\circ$  (c=1.0, メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3392, 2925, 2852, 1733, 1691, 1628, 1531, 1456, 1219, 1135

【0948】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロヘキシルエチル)ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン フマル酸塩(化合物35-8)

mp 69~80°C

$[\alpha]_D^{20} +20.6^\circ$  (c=1.0, メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3385, 2925, 2852, 2471, 1710, 1690, 1652, 1526, 1448, 1247, 1137, 1057

【0949】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロペンチルエチル)ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン L-酒石酸塩(化合物35-9)

mp 100°C

$[\alpha]_D^{20} +27.8^\circ$  (c=1.0, メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3325, 2948, 1633, 1526, 1454, 1217, 1133

【0950】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロペンチルエチル)ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン

ル)ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン ジアセチル-L-酒石酸塩(化合物35-10)

mp 56~58°C

$[\alpha]_D^{20} +11.4^\circ$  (c=1.0, メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3392, 1740, 1636, 1540, 1457, 1374, 1222

【0951】・ビス[1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロペンチルエチル)ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン]ジベンゾイル-L-酒石酸塩(化合物35-11)

mp 112.0~115.3°C

$[\alpha]_D^{20} -17.5^\circ$  (c=1.0, メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3412, 2949, 1717, 1694, 1636, 1522, 1452, 1374, 1268, 1116

【0952】・ビス[1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロペンチルエチル)ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン]ジ-p-トルオイル-L-酒石酸塩(化合物35-12)

mp 131~136°C(分解)

$[\alpha]_D^{20} -29.1^\circ$  (c=1.0, メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3419, 2949, 2868, 1710, 1643, 1503, 1275, 1128

【0953】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロペンチルエチル)ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン クエン酸塩(化合物35-13)

mp 75~83°C

$[\alpha]_D^{20} +18.4^\circ$  (c=1.0, メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3391, 2952, 1693

【0954】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロペンチルエチル)ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン 4-ニトロ安息香酸塩(化合物35-14)

mp 76.5~78.5°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3390, 2947, 2360, 1691, 1631, 1516, 1350, 718

【0955】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロヘプチルエチル)ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン L-酒石酸塩(化合物35-15)

mp 85~100°C

$[\alpha]_D^{20} +24.5^\circ$  (c=1.0, メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3322, 2922, 2853, 2699, 1693, 1632, 1528, 1460, 1303, 1264, 1216, 1135, 1068, 976

【0956】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-[2-[3,5-ジ(t-ブチル)-4-ヒドロキシフェニル]エチル]ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン L-酒石酸塩(化合物35-16)

mp 85℃(分解)

$[\alpha]_D^{20} +5.3^\circ$  (c=1.0, メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3391, 2968, 1736, 1690, 1632, 1530, 1435, 1365, 1234, 1122

【0957】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-[2-(1-アダマンチル)エチル]ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン L-酒石酸塩(化合物35-17)

mp 125.5~130.0℃

$[\alpha]_D^{20} +24.2^\circ$  (c=1.0, メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3325, 2903, 2846, 1691, 1635, 1518, 1452, 1299, 1248, 1216, 1132, 1086, 976

【0958】・ビス[1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-[2-(1-アダマンチル)エチル]ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン]ジベンゾイル-L-酒石酸塩(化合物35-18)

mp 137.5~138.3℃(分解)

$[\alpha]_D^{20} -16.8^\circ$  (c=1.0, メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3420, 2902, 2846, 2324, 1717, 1690, 1644, 1507, 1452, 1360, 1315, 1267, 1211, 1128

【0959】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-[2-(1-アダマンチル)エチル]ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジンジ-p-トルオイル-L-酒石酸塩(化合物35-19)

mp 136.0~140.0℃

$[\alpha]_D^{20} -46.9^\circ$  (c=1.0, メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3400, 2903, 2846, 1717, 1688, 1636, 1532, 1451, 1408, 1381, 1347, 1265, 1211, 1177, 1127, 1113, 1022

【0960】・ビス[1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-[2-(1-アダマンチル)エチル]ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン]ジ-p-トルオイル-L-酒石酸塩(化合物35-20)

mp 135.0~138.5℃

$[\alpha]_D^{20} -23.9^\circ$  (c=1.0, メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3412, 2902, 2846, 2416, 2298, 1717, 1636, 150

8, 1451, 1346, 1276, 1212, 1178, 1112, 1035, 980

【0961】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-[2-(1-アダマンチル)エチル]ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジンクエン酸塩(化合物35-21)

mp 80℃(分解)

$[\alpha]_D^{20} +15.1^\circ$  (c=1.0, メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3392, 2903, 2846, 1728, 1636, 1534, 1451, 1218, 1136, 1055

【0962】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-[2-(1-アダマンチル)エチル]ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジンフマル酸塩(化合物35-22)

mp 90℃(分解)

$[\alpha]_D^{20} +17.5^\circ$  (c=1.0, メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3401, 2902, 2846, 2658, 1690, 1636, 1526, 1452, 1357, 1297, 1245, 1146, 1055, 979

【0963】・1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-[2-(1-アダマンチル)エチル]ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン4-ニトロ安息香酸塩(化合物35-23)

mp 111.0~114.0℃

$[\alpha]_D^{20} +16.0^\circ$  (c=1.0, メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3391, 2900, 2845, 1691, 1633, 1516, 1477, 1403, 1352, 1319, 1288, 1245, 1217, 1137, 1104, 1039, 1010

【0964】・1-[(2S)-2-[3-(2-シクロヘキシルエチル)-3-(2-メルカプトエチル)ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン L-酒石酸塩(化合物35-24)

mp 70~90℃

$[\alpha]_D^{20} +22.8^\circ$  (c=1.0, メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3326, 2923, 2851, 1732, 1627, 1531, 1449, 1247, 1217, 1133, 1077

【0965】・1-[(2S)-2-[3-(2-シクロペンチルエチル)-3-(2-メルカプトエチル)ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン L-酒石酸塩(化合物35-25)

mp 60~80℃

$[\alpha]_D^{20} +23.1^\circ$  (c=1.0, メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3322, 1627, 1529, 1453, 1304, 1216, 1135

【0966】・1-[(2S)-2-[3-[2-(1-アダマンチル)エチル]-3-(2-メルカプトエチル)ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン L-酒石酸塩(化合物35-26)

10

20

30

40

50

171

ル) ウレイド] プロピオニル] -4-メチルピペラジン

L-酒石酸塩 (化合物35-26)

mp 84~130°C

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +20.4° (c=1.0, メタノール)IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3325, 2902, 2846, 2547, 1728, 1631, 1519, 1451, 1299, 1248, 1216, 1130, 1079

【0967】・1, 1' - [(2S, 2'S) -2, 2' - [3, 3' -ビス (2-シクロペンチルエチル) -3, 3' - [2, 2' - (ジチオ) ジエチル] ジウレイド] ジプロピオニル] -4, 4' -ジメチルジピペラジン ビス (L-酒石酸塩) (化合物35-27)

mp 55~70°C

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +11.2° (c=0.55, メタノール)IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3416, 2949, 1738, 1633, 1532, 1455, 1247, 1130

【0968】・1, 1' - [(2S, 2'S) -2, 2' - [3, 3' -ビス [2- (1-アダマンチル) エチル] -3, 3' - [2, 2' - (ジチオ) ジエチル] ジウレイド] ジプロピオニル] -4, 4' -ジメチルジピペラジン ビス (L-酒石酸塩) (化合物35-28)

mp 73~90°C

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +11.4° (c=0.54, メタノール)IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3406, 2902, 2846, 1738, 1632, 1524, 1451, 1246, 1134, 1078, 978

【0969】・1 - [(2S) -2 - [3 - [2 - (1-アダマンチル) エチル] -3 - [2 - (メチルチオ) エチル] ウレイド] プロピオニル] -4-メチルピペラジン L-酒石酸塩 (化合物35-29)

mp 95~105°C

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +18.7° (c=1.0, メタノール)IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3306, 2903, 2846, 1736, 1624, 1522, 1452, 1247, 1129, 1083

【0970】・1 - [(2S) -2 - [3 - (2-シクロヘキシルエチル) -3 - [2 - [2 - (メトキシカルボニル) エチル] チオエチル] ウレイド] プロピオニル] -4-メチルピペラジン L-酒石酸塩 (化合物35-30)

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +16.3° (c=0.51, メタノール)IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3418, 2923, 2851, 1738, 1632, 1526, 1450, 1361, 1247, 1130, 1078, 977

172

【0971】・1 - [(2S) -2 - [3 - (2-シクロペンチルエチル) -3 - [2 - [2 - (メトキシカルボニル) エチル] チオエチル] ウレイド] プロピオニル] -4-メチルピペラジン L-酒石酸塩 (化合物35-31)

mp 47~60°C

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +17.6° (c=1.0, メタノール)IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3321, 2950, 1738, 1634, 1520, 1436, 1304, 1249, 1134, 1068

【0972】・1 - [(2S) -2 - [3 - [2 - (1-アダマンチル) エチル] -3 - [2 - [2 - (メトキシカルボニル) エチル] チオエチル] ウレイド] プロピオニル] -4-メチルピペラジン L-酒石酸塩 (化合物35-32)

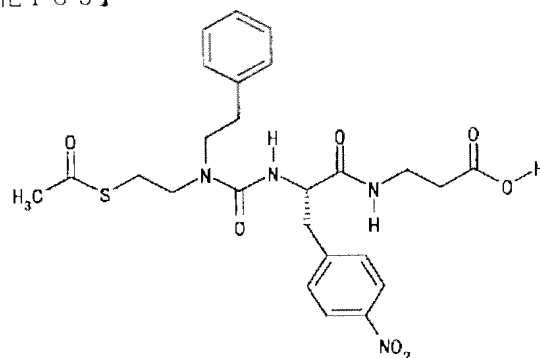
mp 73~100°C

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +16.5° (c=0.51, メタノール)IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3415, 2903, 2846, 1736, 1631, 1527, 1452, 1364, 1216, 1134, 1078, 1021, 977

【0973】実施例36

(2S) -2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -3 - フェネチルウレイド] -N - (2-カルボキシエチル) -3 - (4-ニトロフェニル) プロピオン酸アミド (化合物36-1)

【化105】



【0974】(2S) -2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -3 - フェネチルウレイド] -N - [2 - (t-ブトキシカルボニル) エチル] -3 - (4-ニトロフェニル) プロピオン酸アミド (化合物27-83、235mg) を4N塩化水素ジオキサン溶液 (2ml) に溶解し、一晚攪拌する。反応液を減圧濃縮すると、標記化合物 (化合物36-1) 146mg (69%) を結晶として得る。

【0975】(化合物36-1)

mp 113.5~117.5°C

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -20.1° (c=0.51, メタノール)

50

173

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3346, 2929, 1699, 1664, 1603, 1510, 1345, 1201, 950, 891, 839, 750, 726, 698

【0976】実施例36と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

【0977】・(2S)-2-[3-[(2RS)-2-カルボキシ-3-(フェニルチオ)プロピル]-3-イソアミルウレイド]-N-メチル-3-フェニルプロピオン酸アミド (化合物36-2)

$[\alpha]_D^{20} -11.7^\circ$  ( $c=0.35$ , クロロホルム)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3305, 2957, 1707, 1621, 1534, 1228, 1165

【0978】・(2S)-2-[3-[(2RS)-2-カルボキシ-3-(フェニルチオ)プロピル]-3-イソブチルウレイド]-N-メチル-3-フェニルプロピオン酸アミド (化合物36-3)

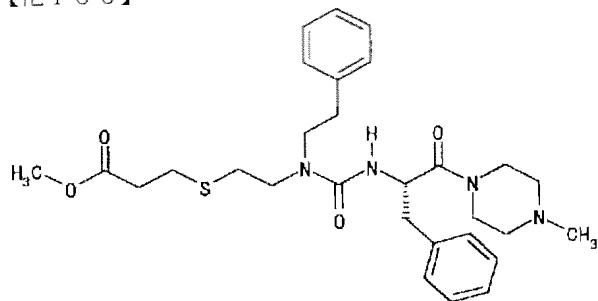
$[\alpha]_D^{20} -15.0^\circ$  ( $c=0.34$ , クロロホルム)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3306, 2958, 1707, 1624, 1531, 1265, 1165

【0979】実施例37

1-[(2S)-2-[3-[2-[2-(メトキシカルボニル)エチル]チオエチル]-3-フェネチルウレイド]-3-フェニルプロピオニル]-4-メチルピペラジン (化合物37-1)

【化106】



【0980】窒素雰囲気下、1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン (化合物27-24, 353mg) およびアクリル酸メチル (0.26ml) をテトラヒドロフラン (3ml) に溶解し、氷冷する。濃アンモニア水 (1ml) を滴下し、氷冷で30分間さらに室温で3.5時間攪拌する。反応液を減圧濃縮後、水を加えてエーテルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、標記化合物 (化合物37-1) 368mg (96%) を得る。

【0981】(化合物37-1)

$[\alpha]_D^{20} +9.2^\circ$  ( $c=0.98$ , メタノール)

174

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3347, 2937, 1737, 1630, 1497, 1448, 1360, 1291, 1214, 1144, 1001, 750, 701

【0982】実施例37と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

【0983】・1-[(2S)-2-[3-(2-シクロヘキシルエチル)-3-[2-[2-(メトキシカルボニル)エチル]チオエチル]ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン (化合物37-2)

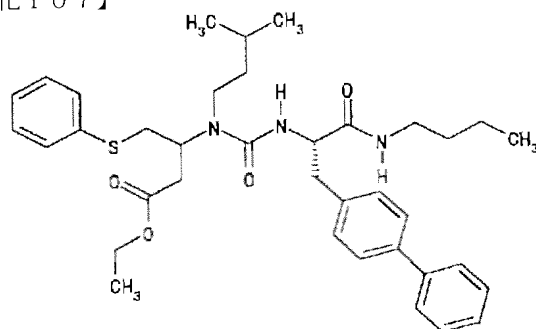
【0984】・1-[(2S)-2-[3-(2-シクロペンチルエチル)-3-[2-[2-(メトキシカルボニル)エチル]チオエチル]ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン (化合物37-3)

【0985】・1-[(2S)-2-[3-[2-(1-アダマンチル)エチル]-3-[2-[2-(メトキシカルボニル)エチル]チオエチル]ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン (化合物37-4)

【0986】実施例38

(2S)-3-(4-ビフェニル)-N-ブチル-2-[3-[(1RS)-1-(エトキシカルボニルメチル)-2-(フェニルチオ)エチル]-3-イソアミルウレイド]プロピオン酸アミド (化合物38-1)

【化107】



30

【0987】(2S)-3-(4-ビフェニル)-2-[3-[(1RS)-1-(エトキシカルボニルメチル)-2-(フェニルチオ)エチル]-3-イソアミルウレイド]プロピオン酸 フェニルエステル (化合物1-80, 464mg) のテトラヒドロフラン (7ml) 溶液にn-ブチルアミン (0.35ml) を加え、室温で1.5時間攪拌する。反応液を減圧濃縮後、水を加え酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、標記化合物 (化合物38-1) 402mg (90%) を得る。

【0988】(化合物38-1) IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3306, 2957, 1733, 1664, 1622, 1520, 1369, 1299, 1207, 1027

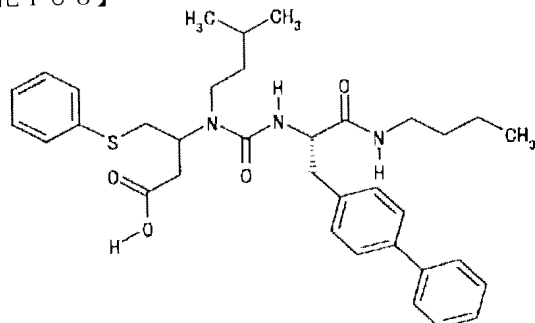
【0989】実施例39



175

(2S)-3-(4-ビフェニル)-N-ブチル-2-[3-[(1R)-1-(カルボキシメチル)-2-(フェニルチオ)エチル]-3-イソアミルウレイド]プロピオン酸アミド(化合物39-1)

【化108】



【0990】(2S)-3-(4-ビフェニル)-N-ブチル-2-[3-[(1R)-1-(エトキシカルボニルメチル)-2-(フェニルチオ)エチル]-3-イソアミルウレイド]プロピオン酸アミド(化合物38-1, 402mg)をエタノール(2ml)に溶解し、1N水酸化リチウム水溶液(0.96ml)を加えて室温で45分間攪拌する。反応液に10%クエン酸水溶液を加えエーテルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(化合物39-1)386mg(定量的)を非晶性粉末として得る。

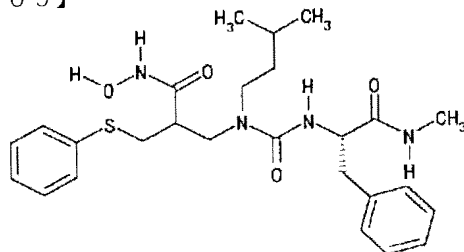
【0991】(化合物39-1)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3306, 2957, 2871, 1705, 1623, 1520, 1439, 1366, 1295, 1225

【0992】実施例40

(2S)-2-[3-[(2R)-2-(ヒドロキシカルバモイル)-3-(フェニルチオ)プロピル]-3-イソアミルウレイド]-N-メチル-3-フェニルプロピオン酸アミド(化合物40-1)

【化109】



【0993】窒素雰囲気下、(2S)-2-[3-[(2R)-2-カルボキシ-3-(フェニルチオ)プロピル]-3-イソアミルウレイド]-N-メチル-3-フェニルプロピオン酸アミド(化合物36-2, 100mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(68

176

mg)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(96mg)を無水塩化メチレン(4ml)に溶解したのち、氷冷下、N-メチルモルホリン(0.05ml)を加え30分間攪拌する。次いで、塩化ヒドロキシルアンモニウム(52mg)およびN-メチルモルホリン(0.08ml)を含むジメチルホルムアミド(1ml)溶液を加え、氷冷下で10分間、室温で一晩攪拌する。反応液に5%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を5%炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(化合物40-1)57mg(54%)を非晶性粉末として得る。

【0994】(化合物40-1)

$[\alpha]_D^{20} +5.0^\circ$  ( $c=0.34$ , クロロホルム)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3291, 2955, 1625, 1529, 1234, 1165

【0995】実施例40と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

【0996】・(2S)-2-[3-[(2R)-2-(ヒドロキシカルバモイル)-3-(フェニルチオ)プロピル]-3-イソブチルウレイド]-N-メチル-3-フェニルプロピオン酸アミド(化合物40-2)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3285, 2978, 1629, 1530, 1253, 1164

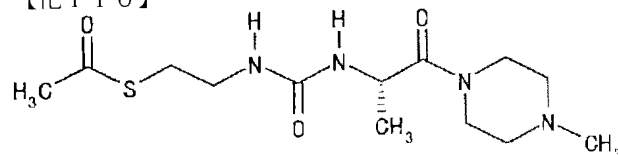
【0997】・(2S)-3-(4-ビフェニル)-N-ブチル-2-[3-[(1R)-1-[(ヒドロキシカルバモイル)メチル]-2-(フェニルチオ)エチル]-3-イソアミルウレイド]プロピオン酸アミド(化合物40-3)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3272, 2957, 2870, 1625, 1518, 1220, 1157, 1075

【0998】実施例41

1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]ウレイド]プロピオン]-4-メチルピペラジン(化合物41-1)

【化110】



【0999】1,1'-ジメチル-4,4'-[(2S,2'S)-2,2'-[3,3'-[2,2'-(ジチオ)ジエチル]ジウレイド]ジプロピオンジピペラジン(化合物28-14, 487mg)をアセト

ン(10ml)ー水(2.5ml)に溶解し、トリ-n  
ブチルホスフィン(0.27ml)を加えて、室温で  
40分間攪拌する。トリエチルアミン(0.31ml)  
および無水酢酸(0.21ml)を順次加え、室温で2  
0分間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、残留物にクロロ  
ホルムを加える。有機層を10%炭酸水素ナトリウム水  
溶液および飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウム  
で乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカ  
ラムクロマトグラフィで精製し、標記化合物(化合物4  
1-1)448mg(79%)を得る。

\*10

## 1)錠剤

処方1 100mg中

本発明化合物	1 mg
乳糖	66.4 mg
トウモロコシデンプン	20 mg
カルボキシメチルセルロース カルシウム	6 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	4 mg
ステアリン酸 マグネシウム	0.6 mg

【1003】上記処方の錠剤に、コーティング剤(例え ※いてコーティングを施し、目的とするコーティング錠を  
ば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴー 20 得る(以下の処方の錠剤も同じ)。  
ル、シリコン樹脂等通常のコーティング剤)2mgを用※

## 【1004】

処方2 100mg中

本発明化合物	5 mg
乳糖	62.4 mg
トウモロコシデンプン	20 mg
カルボキシメチルセルロース カルシウム	6 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	4 mg
ステアリン酸 マグネシウム	0.6 mg
コーティング剤	2 mg

## 【1005】

30

処方3 100mg中

本発明化合物	20 mg
乳糖	51 mg
トウモロコシデンプン	15 mg
カルボキシメチルセルロース カルシウム	5 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	5 mg
ステアリン酸 マグネシウム	1 mg
タルク	1 mg
コーティング剤	2 mg

## 【1006】

40

処方4 100mg中

本発明化合物	40 mg
乳糖	34 mg
トウモロコシデンプン	10 mg
カルボキシメチルセルロース カルシウム	5 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	5 mg
ステアリン酸 マグネシウム	2 mg
タルク	2 mg
コーティング剤	2 mg

## 【1007】

50

## \*【1000】(化合物41-1)

$[\alpha]_D^{20} + 3.6^\circ$  (c=0.97, メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3358, 2976, 293  
8, 2794, 1692, 1632, 1556, 144  
6, 1355, 1293, 1248, 1172, 114  
1, 1034, 1002

【1001】[製剤例] 本発明化合物の経口剤および注  
射剤の一般的な製剤例を以下に示す。

## 【1002】

処方5 220mg中	
本発明化合物	100mg
乳糖	67mg
トウモロコシデンプン	20mg
カルボキシメチルセルロース カルシウム	10mg
ヒドロキシプロピルセルロース	10mg
ステアリン酸 マグネシウム	4mg
タルク	4mg
コーティング剤	5mg

【1008】

10

## 2) カプセル剤

処方1 150mg中	
本発明化合物	5mg
乳糖	145mg

【1009】本発明化合物と乳糖の混合比を変えることにより、本発明化合物の成分量が10mg/カプセル、30mg/カプセル、50mg/カプセル、100mg\*

\* /カプセルであるカプセル剤を調製する。

【1010】

## 3) 顆粒剤

処方1 100mg中	
本発明化合物	30 mg
マンニトール	46.5 mg
ポリビニルピロリドンK-30	7 mg
オイドラギットRL	15 mg
トリアセチン	1.5 mg

【1011】

処方2 130mg中	
本発明化合物	50 mg
乳糖	55 mg
バレイショデンプン	20 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	4 mg
タルク	微量

【1012】

## 4) 注射剤

処方1 10ml中	
本発明化合物	10~100mg
塩化ナトリウム	90 mg
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	適量

【1013】

【発明の効果】〔薬理試験〕McGeehanらの方法(Nature, 370, 558-561(1994))に準じて、リポポリサッカライド(LPS)刺激により引き起されたTNF- $\alpha$ の産生に対する抑制効果をinvitroまたはin vivo 試験で検討した。

【1014】1) in vitro試験

分析は、LPSの刺激によるヒト単球細胞系THP-1からのTNF- $\alpha$ の産生量を測定することにより行った。

【1015】培地としては、ウシ胎児血清(10%)、  
L-グルタミン(2mM)、2-メルカプトエタノール 50

(50 $\mu$ M)、ペニシリン(50units/ml)およびストレプトマイシン(50 $\mu$ g/ml)を含むRPMI1640培地を使用した。

【1016】細胞として、上記培地で培養されたヒト由来単球細胞株THP-1細胞を100 $\times$ gで5分間遠心分離して上清を除いたのち、培地に再懸濁したものを使用した。LPSとしては、S.Typhimurium由来のものを精製水に溶解後、培地で希釈して使用した。被験化合物はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解後、培地で希釈して使用した。

【1017】上記のように調製した細胞(10<sup>6</sup>個/ml)、LPS(2 $\mu$ g/ml)および被験化合物(10

<sup>5</sup>M)を混合し、この混合物を37℃で2時間インキュベートした後、1000×gで5分間遠心分離した。培養上清中のTNF-αレベルについてヒトTNF-α特異ELISAキットで測定した。なお、LPS不在下(コントロール)では培養上清中にTNF-αの産生は認められなかった。

【1018】被験化合物のTNF-αの産生抑制率は、下記の式により求めた。

【1019】

$$\text{抑制率 (\%)} = \frac{A-B}{A} \times 100$$

A：被験化合物不在下での培養液上清中のTNF-αレベル

B：被験化合物存在下での培養液上清中のTNF-αレベル

【1020】(結果)表1に試験結果の一例として、10<sup>-5</sup>M濃度におけるTNF-αの抑制率(%)を示した。

【1021】

【表1】

被験化合物	抑制率 (%)
化合物27-10	100
化合物27-17	93.5
化合物27-19	93.5
化合物27-41	93.8
化合物27-42	100
化合物27-46	100
化合物27-47	100
化合物27-56	96.9
化合物27-58	100
化合物27-59	100

【1022】表1に示されるように、本発明化合物は低濃度でTNF-αの産生を抑制する作用が認められた。

【1023】2) in vivo試験

被験動物として体重約200g、8週齢前後の雌性ラット(一群5匹)を使用した。LPSとしてサルモレラ菌由来のものを生理食塩水に溶解して使用した(1mg/ml)。被験化合物を1%メチルセルロース水溶液で溶解または均一な懸濁液に調製した。

【1024】ラットに上記LPS溶液(0.5ml/kg\*

\*g)を皮下投与した。LPS投与後直ちに、被験化合物調製液(5ml/kg、50mg/kg被験化合物含む)を経口投与した。LPS投与2時間後、腹部大動脈より採血し、血液を4℃、3000rpmで10分間遠心分離した。得られた血漿中のTNF-αレベルをラットTNF-α特異ELISAキットで測定した。なお、LPS-非投与群(コントロール)では血漿中にTNF-αの産生は認められなかった。

【1025】被験化合物のTNF-αの産生抑制率は、下記の式により求めた。

【1026】

$$\text{抑制率 (\%)} = \frac{A-B}{A} \times 100$$

A：被験化合物非投与群の血漿中のTNF-αレベル

B：被験化合物投与群の血漿中のTNF-αレベル

【1027】(結果)表2に50mg/kg経口投与によるTNF-αの産生抑制率(%)を示した。

【1028】

【表2】

被験化合物	抑制率 (%)
化合物13-1	84.6
化合物13-3	66.8
化合物13-12	62.3
化合物13-16	54.1
化合物13-17	50.3
化合物13-20	66.6
化合物13-49	90.0
化合物13-50	93.5
化合物13-57	90.1
化合物27-4	60.9
化合物27-84	56.7

【1029】以上のことから、本発明化合物は優れたTNF-α産生阻害作用を有しており、TNF-αが関与する疾患、例えば慢性関節リウマチ、クローン病、全身エリテマトーデス等の自己免疫性疾患、悪液質、急性感染症、アレルギー、発熱、貧血、糖尿病等の治療剤として広い医薬用途を有することは明らかである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

A61K 31/381  
31/385

識別記号

FI

A61K 31/381  
31/385

テマコード(参考)

31/40  
 31/4035  
 31/415  
 31/44      6 0 1  
             6 0 3  
  
 31/445  
 31/495  
 31/535      6 0 5  
 31/55  
 31/695  
 C O 7 C 275/16  
           275/18  
           275/24  
           327/30  
           329/06  
 C O 7 D 207/20  
           209/48  
           213/40  
           213/75  
           233/64      1 0 6  
           295/12  
           295/18  
  
           333/24  
           339/04  
 // C O 7 F    7/18

(72)発明者 伴 正和  
 大阪市東淀川区下新庄 3 - 9 - 19 参天製  
 薬株式会社研究所内

31/40  
 31/4035  
 31/415  
 31/44      6 0 1  
             6 0 3  
  
 31/445  
 31/495  
 31/535      6 0 5  
 31/55  
 31/695  
 C O 7 C 275/16  
           275/18  
           275/24  
           327/30  
           329/06  
 C O 7 D 207/20  
           213/40  
           213/75  
           233/64      1 0 6  
           295/12      Z  
           295/18      A  
                       Z  
  
           333/24  
           339/04  
 C O 7 F    7/18      A  
 C O 7 D 209/48      Z

(72)発明者 須原 寛  
 大阪市東淀川区下新庄 3 - 9 - 19 参天製  
 薬株式会社研究所内